

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

THÈSE

N°

519

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-Claude GOROUBEN

Né le 6 septembre 1933 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1963

L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE

Président : Mr. Marcel LELONG, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-Claude GORUBEN

Né le 6 septembre 1933 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

L'INTOLERANCE AU SACCHAROSE

Président : Mr. Marcel LELONG, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V

LACQUETE DE MEDICINE DE PARIS

Année 1882

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDICINE

DE LA FACULTE

DE

LEON-CLAUDE COCHUEN

DE LA FACULTE DE MEDICINE

Interne des hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :



DETERMINATION AU SANG

Présentée par : M. MARCEL LEBLANC, Professeur.

EDITIONS A. G. & M. R. - 8, RUE DANTON - PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	{ BINET (L.)
Physiologie	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
	{ DOGNON (A.)
Physique médicale	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié GORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{	BOUR (H.)
		LHERMITTE (F.)
		PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU El. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAU (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	PLAS (F.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Carcinologie	GIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROQUE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	LEDoux-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Electro-Radiologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hématologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Histologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Hygiène	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Maladies infectieuses	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine légale	ALBAHARY (C.) PERTUISSET (B.) LAPRESLE (J.)		
Médecine du travail	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Neuro-chirurgie			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtalmologie			

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)
Physiologie	pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME,

A MES FILLES,

A MA FAMILLE.

A Monsieur le Professeur Marcel LELONG

Professeur de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture

Médecin de l'Hôpital St.-Vincent-de-Paul,

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur KAPLAN

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

Dont les conseils et les critiques m'ont aidé dans
l'élaboration de ce travail.

En témoignage de mon profond attachement.

A Monsieur le Docteur Jean WEILL

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A Monsieur Jacques YONGER

Pharmacien de l'Hôpital Bretonneau

A Mademoiselle Jacqueline BEDU

Chef de Laboratoire.

Dont le dévouement et la compétence ont permis ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Docteur J. MIALARET

Monsieur le Professeur M. BARIETY

Monsieur le Docteur H.-P. KLOTZ

Monsieur le Docteur Jean WEILL.

INTERNAT

Monsieur le Docteur Jean WEILL

Monsieur le Professeur R. BASTIN

Monsieur le Professeur Agrégé H.-E. BRISSAUD

Monsieur le Docteur M. KAPLAN

Monsieur le Docteur P. SERINGE

Monsieur le Professeur M. LELONG.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance
pour leur enseignement et leur exemple.

INTRODUCTION

L'intolérance au saccharose est une affection séduisante . Bien définie par son mode de début, son tableau clinique et biologique univoque, son auréole de maladie enzymatique et génétique, son traitement simple, logique et efficace, elle a la réputation d'une maladie sans problème .

Et pourtant, si l'on se penche sans idée préconçue sur cette question, on s'aperçoit que de nombreux problèmes restent à résoudre .

A propos de 5 observations nouvelles que nous avons pu étudier dans les services des docteurs KAPLAN et Jean WEILL nous essaierons, sans prétendre aplanir les difficultés, de dresser un tableau clinique et biologique de l'intolérance au saccharose .

I. - HISTORIQUE

Jusqu'à ces dernières années le problème des diarrhées chroniques à début néonatal ou tout au moins très précoce est resté très mystérieux . L'intolérance au lait si souvent invoquée n'était pas une explication satisfaisante, la suppression du lait ne faisant pas cesser les troubles .

C'est le mérite de WEIJERS et de l'école d'Utrecht d'avoir montré qu'une grande partie de ces syndrômes était liée à la fermentation dans l'intestin de glucides non absorbés . Depuis 1960, date de la première publication de WEIJERS et VAN de KAMER (32,33), de nombreuses observations d'intolérance au saccharose ont été rapportées, par PRADER et AURICCHIO en Suisse (2, 26), par NORDIO en Italie (23), par PENA en Espagne (24), JENSEN au Danemark (19), et en France par DELAITRE (12), LAMY et FREZAL (27), BACH (3), GRENET et LESTRADET (16), LELONG et ALAGILLE (8), CHAPTAL (6, 7), FONTAN . Remarquons que la littérature américaine est curieusement muette sur ce sujet .

Les 20 observations que nous avons pu retrouver dans la littérature sont résumées dans le tableau ci-joint (a) .

Les travaux poursuivis depuis 1959 par DAHLQUIST (11) en Suède ont apporté une contribution décisive à la connaissance des enzymes de la muqueuse intestinale intervenant dans la digestion des disaccharides . Cet auteur a utilisé des broyats de muqueuse jéjunale et iléale prélevée lors de résections intestinales, après avoir constaté que le contenu même de la lumière intestinale ne possédait pas, même en période digestive, d'activité enzymatique .

(a) - Nous n'avons pas pu consulter les 2 observations de FONTAN, Société Française de Pédiatrie, Bordeaux, 23 octobre 1962 .

Le broyat homogénéisé de muqueuse intestinale est porté à des températures croissantes et mis en présence du substrat . DAHLQUIST constate ainsi que :

- à 45°, l'activité maltasique diminue de moitié en 40 minutes . Dans le même temps l'activité isomaltasique disparaît entièrement, alors que l'activité saccharasique n'est qu'à peine entamée . DAHLQUIST conclut donc, mais sans être totalement formel, que l'activité isomaltasique et une fraction de l'activité maltasique sont supportées par un système enzymatique commun .

- chauffé à 50° pendant une heure, le broyat de muqueuse perd toute activité saccharasique, et encore 20 ou 30 % de l'activité maltasique .

- enfin aux paliers de 60° et 75° respectivement 15 et 10 % de l'activité maltasique disparaissent .

DAHLQUIST pense donc qu'il existe dans la muqueuse intestinale humaine 6 disaccharidases :

- la maltase I a, hydrolysant la totalité de l'isomaltose et 50% du maltose,
- la maltase I b ou invertase, hydrolysant la totalité du saccharose et 25 % du maltose .
- la maltase II et la maltase III se partageant les 25 % restants de l'activité maltasique,
- la tréhalase hydrolysant le tréhalose,
- et la lactase scindant lactose et cellobiose .

Un tel schéma semble actuellement admis par tous les auteurs . Il eût été élégant de démontrer par la technique de DAHLQUIST l'absence d'activité enzymatique dans la muqueuse intestinale des intolérants au saccharose ou au lactose . Une telle étude n'a cependant jamais pu être faite .

Tout récemment, SEMENZA et AURICCHIO (cités par PENA (24) auraient montré par chromatographie sur colonne l'existence de 2 invertases distinctes, identifiables par leur poids moléculaire différent . Une telle notion, si elle se confirmait, expliquerait peut-être les différences constatées dans le mode de début et la gravité des intolérances au saccharose .

II.- NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION I : (Service du Docteur KAPLAN)

Danièle March... est hospitalisée pour la première fois le 16 juin 1961, pour diarrhée prolongée, à l'âge de 5 mois 1/2 .

Elle est née à terme le 23 décembre 1960, par césarienne, pesant 3.250 gr. Ses parents sont sans antécédent digestif, ainsi que sa grande soeur Huguette âgée de 9 ans . Mais sa soeur Solange, âgée de 5 ans, a souffert dans sa première enfance de diarrhée chronique avec hypotrophie (Obs. n° 2) .

Danielle a été allaitée au sein jusqu'à l'âge de 4 mois 1/2 . Vers le 15 mai 1961, elle reçoit une bouillie en plus de 5 tétées au sein, et très vite 2 bouillies et une purée de pommes de terre .

Tout se passe bien jusqu'au 14 juin . Brusquement se déclenche alors une diarrhée liquide très importante avec fièvre à 40° . Cette diarrhée persiste malgré la prescription de soupe de carotte, et Danielle est hospitalisée .

Elle pèse alors 6.300 gr. et mesure 65 cm à l'âge de 6 mois .

L'examen clinique ne découvre aucune cause à cette diarrhée fébrile et les coprocultures sont négatives .

Malgré la soupe de carotte additionnée d'Arobon, la diarrhée continue et Danielle perd encore 400 gr. le premier jour . Elle doit être réhydratée par perfusion intra-veineuse .

Dès lors l'évolution va être très difficile, émaillée de poussées de diarrhée très liquide, le plus souvent fébriles, obligeant à de nombreuses perfusions veineuses .

Le 1er Juillet, un premier essai de régime à prédominance protidique

améliore franchement les selles . Mais l'adjonction de compote, de banane et surtout d'un supplément nocturne d'eau sucrée, entraîne une nouvelle poussée de diarrhée ; le poids tombe à 5.500 gr. Une nouvelle perfusion veineuse le ramène à 6.600 gr., mais les essais de réalimentation entraînent une rechute progressive .

Le 30 juillet, l'absorption d'une bouillie de tapioca et de biberons d'Arobon a pour effet une reprise cataclysmique de la diarrhée et une chute brutale de 300 gr. Danielle ne pèse plus que 5.800 gr.

Le 1er Août, tous les traitements étant stoppés (y compris sirop Diacode et potion au Bismuth), un régime sans sucre est établi, fait de 250 gr. de viande mixée, 3 jaunes d'oeuf, 20 gr. de beurre et 2 cuillerées à soupe d'huile d'olive . Les selles deviennent pour la première fois rares et moulées, et le poids remonte régulièrement . Mais le 16 août, la réintroduction de Prodié-
ton entraîne une rechute de la diarrhée et une perte de poids importante, la guérison étant obtenue de nouveau par la reprise du régime protido-lipidique .

Quelques rechutes se produisent encore, toujours provoquées par l'absorption d'eau sucrée, d'Arobon ou de tapioca .

Le 30 novembre, Danielle quitte le service pour le centre de convalescence de Paul Parquet . Elle pèse à 11 mois, 7.300 gr., mesure 67 cm .

Durant ce long séjour, de nombreux examens ont été faits pour rechercher l'étiologie de cette diarrhée chronique :

- Il n'y avait pas de foyer infectieux, coprocultures et hémocultures étaient négatives .
- Le test de la sueur était normal, le test de SCHWACHMAN toujours positif .
- Absence de stéatorrhée : graisses totales toujours inférieures à 2 gr. par jour .
- Test à la gliadine normal, confirmé par l'inefficacité du régime sans gluten .
- Taux de globulines à 14 % avec un chiffre normal de protides totaux, éliminant une forme digestive d'agammaglobulinémie .
- Enfin absence d'éosinophiles dans les selles, cuti-réaction au lait négative, et du reste le lait pasteurisé non sucré est bien supporté .

C'est donc vers une diarrhée de fermentation par défaut d'hydrolyse d'un disaccharide qu'on s'oriente en mars 1962, lors du retour de Danielle dans le service .

Ce diagnostic est étayé sur :

- L'histoire clinique, la diarrhée ~~semblant~~ électivement déclenchée par les aliments sucrés .

- L'aspect des selles liquides, jaunes, mousseuses, aigrettes avec un pH entre 4 et 5 .

- La forte teneur des selles en acide lactique : en moyenne 10 mg. par gramme de selle fraîche .

- La normalisation des selles et la disparition de l'acide lactique par un régime sans saccharose (0,03 et 0,048 mg. par gramme de selle) .

- Enfin les résultats des épreuves de charge :

- Charge en saccharose seul qui ne donne aucune hyperglycémie, déclenche en 3 heures une diarrhée à pH 4, riche en acide lactique, contenant de fortes quantités de saccharose, de fructose et de glucose . Il existait une saccharosurie durant l'épreuve .
- Charge en saccharose avec absorption d'invertase (2 g.) : flèche d'hyperglycémie de 0,70 gr./l (mesuré à la glucose-oxydase) sans modification des selles, ni des urines .
- Les autres sucres sont absorbés sans difficulté : glucose (flèche de 0,55 gr./l), fructose (flèche de 0,40 gr. par la méthode de Nelson), Lactose (flèche de 0,45 gr. à la glucose-oxydase) .
- Le maltose doit être mis à part, car s'il donne une hyperglycémie peu marquée (entre 0,10 et 0,30 gr./l par la glucose-oxydase), il ne provoque aucune diarrhée et ne se retrouve pas dans les selles après l'épreuve .
- Il en est de même des dextrines et de l'amidon : nous discuterons plus loin ce problème .

Danielle est alors mise en juin 1962 à un régime totalement dépourvu de saccharose, où la ration glucidique est d'abord apportée seulement par 40 gr. de glucose . Le transit étant parfaitement normalisé, nous ajoutons à ce régime, pendant des périodes de 7 à 8 jours et de façon exclusive, 40 gr. de maltose, puis de dextrine, 150 gr. de pomme de terre, puis successivement 50 à 100 gr. de farine de riz, de blé, d'orge, de maïs, de haricot, de soja . Les selles restent normales, ne contenant pratiquement plus d'acide lactique . A 3 reprises, on essaie d'introduire du tapioca : une diarrhée très acide se déclenche aussitôt .

En octobre 1962, après plus de 3 mois de transit intestinal normal, on réintroduit le tapioca . Cette fois il n'y a plus de diarrhée . Nous constatons enfin qu'un régime normalement sucré est bien toléré, à condition que chacun des repas soit additionné de 1 gr. d'invertase .

Pendant toute cette période les graisses totales des selles n'ont jamais excédé 1,50 gr./jour . Le test au xylose, pratiqué en période de diarrhée, était de 12 % . Refait en période de transit intestinal normal, l'élimination du xylose en 5 heures est de 37 % . Signalons que dans les 2 cas, l'absorption du xylose a provoqué une poussée de diarrhée acide .

OBSERVATION II : (Service du Docteur KAPLAN)

Solange March..., soeur aînée de Danielle, est née le 30 janvier 1956, pesant 2.550 gr. Elle est nourrie au sein jusqu'à l'âge de 3 mois, puis on passe à un allaitement mixte fait de 3 tétées au sein et 3 biberons de lait concentré sucré .

La diarrhée commence alors, abondante, très liquide, jaune et mousseuse, d'odeur acide . Elle s'accompagne de vomissements et de poussées fébriles irrégulières ne dépassant pas 38°5 .

A l'entrée à l'hôpital Bretonneau (Docteur J. WEILL), le 14 mai 1956, cette enfant de 3 mois 1/2 pèse 3.800 gr., mesure 56 cm . L'examen clinique ne décèle aucune cause à sa diarrhée, et les coprocultures répétées sont négatives . Un régime fait uniquement de soupe de carotte stoppe complètement la diarrhée, la température redevient normale et le poids atteint 4.150 gr. La soupe de carotte est alors additionnée de babeurre à concentrations progressives .

Tout se passe bien d'abord, puis du saccharose étant ajouté au babeurre, la diarrhée reprend, la température remonte, le poids chute à 3.750 gr. Il se relèvera très lentement et irrégulièrement, la diarrhée reprenant à tout essai de réalimentation normale .

Le 16 juillet, Solange pesant 4.035 gr à 5 mois 1/2, on parvient, par tâtonnements, à un régime pauvre en saccharose : lait maternel, lait gloria non sucré, crème de riz et bouillie de Diasé . Les selles, tout en restant molles et acides, sont plus rares (2 ou 3 au lieu de 5 ou 6) et le poids remonte jusqu'à 4.650 gr.

Le 9 août l'introduction de légumes et de fruits en boîtes entraîne une poussée de diarrhée fébrile . La soupe de carottes amène de nouveau une amélioration, mais la réalimentation au babeurre sucré est une catastrophe : l'enfant ne pèse plus que 4.200 gr à 6 mois 1/2 . La reprise du régime pauvre en saccharose rétablit alors un transit normal .

Le 13 septembre Solange pèse 4.700 gr. Elle est alors confiée au centre de convalescence Paul Parquet . Avant son départ, un essai de remplacement du lait maternel par le lait Alété (enrichi en saccharose) doit être stoppé, la diarrhée réapparaissant aussitôt .

Solange reste à Paul Parquet jusqu'à 17 mois . Malgré des troubles digestifs incessants, elle pèse alors 8.590 gr., mesure 73 cm . Rentrée chez elle, elle a souvent de la diarrhée et doit être hospitalisée à plusieurs reprises dans différents services parisiens .

La mère remarque que la diarrhée est toujours provoquée par l'ingestion de saccharose .

Le diagnostic ne sera cependant confirmé qu'en septembre 1962, lorsque connaissant la maladie de sa soeur, nous reconvoquons Solange .

A 6 ans 1/2 elle pèse 18 kg, mesure 110 cm . Ses selles sont abondantes, 100 à 200 gr. par jour, molles jaunâtres, d'odeur fécale et parfois aigrette, mais de pH subnormal, entre 6 et 6,5 . Leur teneur en acide lactique, avec un régime normal, est très faible, de l'ordre de 0,06 mg par gramme de selle . Il n'y a pas de stéatorrhée (2,70 gr. de graisses totales pour 180 gr. de selles le 9 septembre, 0,75 gr. pour 90 gr. le 19 septembre) .

On ne retrouve aucun sucre à plusieurs reprises ni dans les selles, ni dans les urines .

Une épreuve d'hyperglycémie est faite avec 2 gr. de saccharose par kg. : la glycémie ne varie pas, qu'on la dose par la glucose-oxydase, ou par la méthode de Nelson . Pendant l'épreuve il n'y a pas de méliturie, mais les selles suivantes sont très liquides, à pH 4, contenant de fortes quantités de glucose et de fructose provenant certainement de l'hydrolyse spontanée du saccharose en milieu acide . L'acide lactique est un peu augmenté, 0,40 mg. par gramme de selle fraîche, soit 72 mg. par jour .

L'épreuve est refaite avec adjonction de 1 gr. d'invertase . La glycémie passe en 30 minutes de 0,65 gr. à 1,25 gr./l . Il n'y a aucun sucre dans les selles ni dans les urines . Les selles restent bien moulées de pH 6 .

Enfin la prise de 2 repas quotidiens de tapioca pendant 4 jours n'a pas entraîné de diarrhée .

Huguette, 10 ans, soeur de Solange et Danielle, n'a jamais eu de diarrhée grave et a une courbe d'hyperglycémie au saccharose normale .

OBSERVATION III : (Service du Docteur KAPLAN)

Jacques Mar... est né le 2 avril 1960, au terme d'une grossesse normale, sans incident, pesant 3.740 gr. Les parents sont en bonne santé, ainsi que son frère de 9 ans et sa soeur de 3 ans . Personne dans la famille n'a souffert de diarrhée chronique .

Dès les premiers jours, l'enfant est très assoiffé et l'allaitement maternel doit être complété d'abord par du lait pasteurisé, puis par du lait Gallia, enfin du lait concentré sucré . Ces changements successifs sont motivés par l'apparition brutale d'une diarrhée très liquide qui ne cesse pas et motive l'hospitalisation le 18 avril à l'âge de 16 jours .

Jacques ne pèse plus alors que 3.200 gr. Il est affamé, ne vomit pas, mais sa diarrhée est très abondante, jaune, mousseuse, d'odeur aigrette . La fièvre oscille depuis plusieurs jours entre 38° et 39° .

Il n'y a aucun foyer infectieux décelable . Les coprocultures sont négatives et les examens paracliniques ne décèlent qu'une hyperélectrolytémie avec hématokrite à 49 % . L'enfant est mis à la carotte additionnée d'Arobon et à l'eau sucrée, mais la diarrhée est inchangée et le poids continue à chuter .

Durant les 2 mois qui suivent, on essaye à 8 reprises de réalimenter Jacques avec des doses progressives de divers laits artificiels (Prodiéton, Végé lact B, Pélargon) dilués dans la soupe de carotte . Dès qu'on atteint la moitié de la concentration normale, la diarrhée s'aggrave, obligeant à installer une perfusion veineuse .

Le 18 juin, à l'âge de 2 mois 1/2, Jacques ne pèse plus que 2.600 gr . On décide d'instaurer un régime purement protido-lipidique fait de 120 gr. de viande mixée, 2 jaunes d'oeuf battus, 20 gr. de beurre et 4 cuillerées à café de protéolysat, le tout mêlé à l'eau d'Evian . La diarrhée cesse alors aussitôt .

Pendant cette période de nombreux examens sont faits pour rechercher l'étiologie de cette diarrhée : dans les selles, ni germe pathogène, ni parasite et absence de stéatorrhée ; transit baryté du grêle normal ; régime sans gluten sans effet ; test de la sueur, iodurie provoquée et activité trypsique des selles normaux ; taux de γ globulines à 20 % .

Le diagnostic d'intolérance au saccharose restait donc très probable, mais ne put être vérifié à cette époque . Grâce au régime sans saccharose, le poids augmente rapidement sans que se reproduise la diarrhée, et de 2.600 gr. fin juin, il atteint 5.700 gr. le 27 septembre, à l'âge de 6 mois . Le régime peut être élargi sans incident, comportant en particulier une bouillie de farine de riz au lait pasteurisé, une purée de pommes de terre, une bouillie de tapioca ou de floraline (farine de blé) .

L'enfant quitte le service fin septembre .

Il sera réhospitalisé à plusieurs reprises pour des poussées de diarrhée fébrile , correspondant toujours à une erreur de régime . Le traitement standard appliqué à l'arrivée, soupe de carottes additionnée d'Arobon et eau sucrée, aggrave toujours considérablement la diarrhée que stoppe aussitôt le régime sans saccharose .

Jacques est revu en octobre 1962 . C'est un garçon de 2 ans 1/2, pesant 14.700 gr., paraissant en excellente santé . La mère précise que seuls les aliments sucrés sont mal tolérés, les amidons (riz, tapioca, pomme de terre, blé) ne provoquent jamais d'incident . L'enfant refuse du reste énergiquement tout ce qui contient du saccharose .

L'épreuve de charge en saccharose est faite à la dose de 2 gr. par Kg. La glycémie ne s'élève au bout d'une heure que de 0,64 gr. à 0,73 gr/l . Au bout de 3 heures, une selle extrêmement abondante, mousseuse, grisâtre, est éliminée ; son pH est à 4 . Elle pèse 115 gr. et contient 1 mg. d'acide lactique par gramme de selle fraîche . Il n'y a aucun sucre ni dans les selles, ni dans les urines .

L'épreuve est refaite 8 jours plus tard avec adjonction de 2 gr. d'invertase . La glycémie passe en 30 minutes de 0,61 gr. à 1,27 gr./l. La selle suivant l'épreuve n'est émise que 12 heures plus tard . Les selles des 24 heures pèsent 72 gr., sont bien moulées, à pH 8,5, et ne contiennent que 0,02 mg. d'acide lactique par gramme . Il n'y a aucun sucre dans les selles, mais durant l'épreuve les urines contiennent du lactose, du fructose, et du

saccharose en quantités notables .

Enfin glucose, fructose, galactose et lactose sont bien absorbés et ne provoquent pas de diarrhée .

Il n'y a pas de stéatorrhée : 1,95 gr. de graisses totales par jour au maximum .

OBSERVATION IV : (Service du Docteur KAPLAN)

Martine O..., née le 15 novembre 1961, entre dans le service le 1er juin 1962 pour une diarrhée prolongée . Premier enfant de parents bien portants, née sans incident, pesant 3.170 gr., Martine a d'abord été nourrie au sein durant 15 jours, puis au lait sec demi-écrémé . C'est alors qu'apparaît une diarrhée qui, plus ou moins inquiétante, ne cédera plus jusqu'à l'hospitalisation, malgré de nombreux changements de régime .

A 6 mois, Martine reçoit 4 repas par jour, dont 2 bouillies au lait pasteurisé . La diarrhée s'aggrave brusquement le 19 mai, avec 8 selles liquides, et la température atteint 39°2 . Le médecin (Dr. DAVIDO) prescrit un régime de soupe de carotte additionnée d'Arobon et de la colimycine per os . La diarrhée cesse pendant 3 jours, la fièvre tombe, mais un essai de réalimentation entraîne une rechute de la diarrhée et la reprise de la fièvre . Le même traitement est fait, avec des injections intramusculaires de pénicilline et de streptomycine . Les selles redeviennent normales, mais lorsque le 28 mai, on tente de nouveau de revenir à un régime normal, la diarrhée reprend .

Martine est hospitalisée le 1er juin . Elle pèse 7.750 gr., alors qu'elle pesait 8.060 gr. le 11 mai, et mesure 65 cm . Elle reçoit ganidan et soupe de carotte, et au bout de 48 heures, un régime fait de 5 repas de 180 gr. moitié soupe de carotte, moitié lait pasteurisé légèrement sucré . Les selles restent molles, nombreuses (5 à 6 par jour) et le poids continue à baisser rapidement, atteignant 7.400 gr. le 3 juin, restant stationnaire jusqu'au 9 juin où se produit une chute brutale de 200 gr. avec fièvre à 38° et altération des traits, imposant une perfusion par voie épicroanienne .

La réalimentation est ensuite conduite très prudemment, avec la soupe de carotte additionnée de quantités croissantes de poudre de Prodiéton . Dès qu'on atteint la concentration de 5 %, la diarrhée reparait et le poids retombe le 15 juin à 7.300 gr. avec poussée fébrile à 38° . Les coprocultures restent négatives .

Martine est remise à la soupe de carotte et la réalimentation conduite avec du Végé lact B, dépourvu de lactose . Le poids reste stationnaire à 7.500 gr. et les selles toujours molles et acides . A partir du 25 juin le poids remonte jusqu'à 7.900 gr., mais l'adjonction de 2 crèmes de riz préparées avec du Végé lact B provoque une reprise brutale de la diarrhée avec chute de 400 gr. en 24 heures, sans fièvre .

Le diagnostic d'intolérance au saccharose est rendu probable par 3 ordres de faits :

- La longue durée de cette diarrhée, débutant au sevrage, résistant à la suppression du lactose, cessant seulement avec la soupe de carotte pure non saccharosée .
- Les caractères des selles, jaunes, mousseuses, aigrettes, ne contenant aucun germe pathogène, surtout très acides (pH4) .
- L'action immédiate de l'invertase : le 1er juillet, en pleine poussée diarrhéique, on donne 0,40 gr. d'invertase dans chaque biberon . Quelques heures plus tard, pour la première fois depuis 6 semaines, les selles sont bien moulées d'odeur fécale, de pH 6,6 . Elles resteront normales pendant les 4 jours où sera administrée l'invertase .

Dès lors les études tendent à 3 buts :

- . confirmer l'intolérance au saccharose
- . explorer la tolérance aux amidons
- . étudier l'excrétion des graisses

1.- L'intolérance au saccharose :

- Le 6 juillet, l'enfant recevant un régime sans sucre et ayant un transit intestinal normal, on lui fait ingérer 2 gr./kg. de saccharose . L'hyperglycémie est faible (0,20 gr./L.) et tardive (1 heure) . Les urines contiennent du saccharose, mais la selle suivant l'épreuve, très liquide, acide (pH5) et émise au bout de 4h30 n'a pu être recueillie .
- L'épreuve est refaite le 9 juillet avec adjonction de 0,40 gr. d'invertase . Il n'y a pas de diarrhée, la selle suivante est émise au bout de 15 heures . L'hyperglycémie est plus précoce, 30 minutes, et la flèche est de 0,40 gr./l. Il existe encore une saccharosurie .
- Le 18 juillet, le transit étant parfait depuis 10 jours, on ajoute du saccharose au régime . La diarrhée reprend en quelques heures, les selles ont un pH de 4,7, contiennent 2,3 mg. d'acide lactique par gramme de selle, et du saccharose est retrouvé par chromatographie . La température monte à 38°5 .
- L'hyperglycémie au glucose est normale : flèche de 0,50 gr./l en 30 minutes .

2.- Etude des amidons :

Martine est mise à un régime de base de 5 repas de 200 gr., dont :

- 3 biberons de lait pasteurisé,
- 2 repas de 80 gr. de viande mixée additionnés chacun d'un jaune d'oeuf et de 10 gr. d'huile ou de beurre .

Pendant des périodes de 8 jours on utilise successivement 40 gr. de maltose, puis 40 gr. de dextrines, 150 à 200 gr. de pomme de terre, 60 gr. de farine de riz, de blé, de soja, d'orge ou de maïs . Les selles restent normales, sans augmentation de l'acide lactique fécal, et le poids est ascendant (10.350 gr. le 22 septembre) . Lorsqu'on donne 50 gr. de tapioca par jour, sucré au glucose, les selles deviennent immédiatement liquides, très abondantes, très acides, contenant plus de 15 mg. d'acide lactique par gramme de selle fraîche .

3.- La stéatorrhée :

L'aspect des selles, souvent grisâtres et luisantes, a fait doser les graisses fécales à plusieurs reprises . La stéatorrhée était constante, entre 2,25 gr. et 6,20 gr. par jour, alors que la saccharose était supprimé depuis plusieurs semaines . C'est pendant l'administration de dextrines et de maltose que les chiffres furent les plus bas (2,70 gr.), les chiffres les plus élevés étant trouvés après pomme de terre (6,20 gr.) et banane (5,30 gr.) .

La proportion des graisses neutres était entre 15 et 20 % sauf à deux reprises : 39 % en juillet (après crème de riz) et 51 % en septembre (après banane) .

Le test au xylose a été fait le 8 septembre : l'élimination a été de 16 % de la dose ingérée . Cette épreuve a provoqué une poussée de diarrhée acide (pH 4), mais pauvre en acide lactique (0,24 mgr./gr.)

Martine est revue le 3 novembre 1962 . Elle pèse plus de 11 kg . Il n'y a plus eu de diarrhée depuis juillet . Les selles de 24 heures pèsent 60 gr., renferment 3 gr. de graisses totales . Nous essayons de lui donner du yaourt sucré au saccharose, qu'elle refuse énergiquement . Malgré la faible dose ingérée, une selle liquide à pH 4 est émise 5 heures plus tard, contenant 5,5 mgr./ gr. d'acide lactique . Nous réintroduisons le tapioca dans le régime : la diarrhée se reproduit, mais cette fois au bout de 3 jours .

En avril 1963, nous redonnons 2 repas par jour de tapioca pendant 8 jours . Cette fois il n'y a plus de diarrhée, les selles sont moulées, fécales, à pH 8 .

OBSERVATION V : (Service du Docteur Jean WEILL)

Odile Mu..., est hospitalisée le 10 octobre 1961, à l'âge de 4 mois 1/2, pour une diarrhée aiguë avec déshydratation . Les selles sont très nombreuses, 10 à 15 par jour, très liquides, la déshydratation est évidente, la température est autour de 38°5 . L'enfant doit être réhydratée par voie intraveineuse .

Une intolérance à un disaccharide est d'emblée évoquée à cause d'un antécédent familial sur lequel nous reviendrons .

De plus, Odile a eu depuis sa naissance de fréquents épisodes diarrhéiques, dont le premier remonte au quatrième jour de sa vie, alors qu'elle était au sein, et qui obligera le 17ème jour à une perfusion veineuse. La découverte de staphylocoques dans le lait maternel fait croire à l'époque à une diarrhée infectieuse.

Les 3 mois suivants, les selles restent constamment molles ou parfois liquides. Odile est nourrie au Prodiéton, préparé très souvent à la soupe de carotte par la mère elle-même. Pourtant le poids progresse de 2400 gr. en 3 mois 1/2.

A l'entrée dans le service, Odile pèse 5kg400, à 4 mois 1/2. Il n'y a aucune anomalie viscérale, ni hépatique, ni oculaire, l'abdomen est modérément distendu. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans l'urine.

Le début très précoce (on saura plus tard que de l'eau sucrée a été donnée à la maternité) fait d'abord évoquer une intolérance au lactose. La réalimentation est donc conduite au Végélact B : la diarrhée reprend aussi brutale, obligeant à une nouvelle perfusion.

Tout apport hydrocarboné est alors supprimé, le régime consistant uniquement en une mixture de 150 gr. de viande et de 10 gr. d'huile.

Dès le lendemain les selles passent de 10 à 1 ou 2, parfaitement moulées, et le poids devient franchement ascendant.

Au bout de quelques jours le régime est progressivement élargi comprenant :

- 25 gr. d'huile,
- 150 gr. de viande, jambon ou poisson
- 60 gr. de farine, riz et aussi souvent 15 gr. de tapioca le soir

Ce régime sans lactose ni saccharose est bien supporté, mais le poids ne progresse pas et les selles restent acides, molles, aigrettes. Une étude des selles (Docteur GOFFON) montre un pH entre 4 et 5, une grande richesse en eau (poids sec 13 %), une légère stéatorrhée, la présence d'amidon non digéré. Il n'y a pas de flore iodophile.

Il semblait donc exister une mauvaise digestion des amidons, qui ne pouvait pas être liée à l'excès d'apport pour l'âge, puisque la réduction des amidons à 25 ou 30 gr. par jour laisse persister un taux d'acide lactique de 3 à 7 mg. par gramme de selle fraîche, soit environ 300 à 500 mg. par jour.

La réintroduction un jour de 30 gr. de saccharose entraîne en quelques heures une diarrhée intense à pH 4, l'acide lactique atteignant 20 mg. par gramme de selle (plus de 2.000 mg./jour), le saccharose étant retrouvé en grandes quantités dans les selles et les urines.

Un régime purement lacté est alors établi, fait uniquement de lait Gloria non sucré. Odile vomit, a une diarrhée très liquide et une chute de poids de 300 gr. en 4 jours. On pouvait pourtant éliminer un défaut d'hydrolyse du lactose car les selles sont fétides et à pH 7, sans acide lactique

(0,08 mgr./gr.) . Il y a une forte lactosurie, mais très peu de lactose dans les selles .

Au terme de cette étude on pouvait donc conclure à une intolérance au saccharose avec trouble de la digestion des amidons .

Odile, remise de ce dernier épisode diarrhéique, est rendue à sa famille avec le régime suivant :

- le matin : crème de riz (15 gr.) au lait concentré non sucré (Gloria),
- à midi, : purée de pommes de terre avec 50 gr. de viande, beurre ou huile,
- à 15 heures : 170 gr. du même lait,
- à 19 heures : soupe de légumes avec 15 gr. de tapioca,
- à 21 heures : un biberon de lait non sucré .

En 20 jours, Odile grossit de 400 gr. Elle revient dans le service le 10 janvier 1962 . Ses selles sont toujours acides, de pH compris entre 4 et 5, contenant 4 à 7 mgr. d'acide lactique par gramme de selle fraîche (1) .

L'hyperglycémie après ingestion de glucose est normale, avec une flèche à 0,55 gr./l., n'entraînant aucune modification des selles .

L'ingestion de saccharose, faite à 2 reprises, n'entraîne aucune hyperglycémie . Les selles deviennent liquides, contiennent de grandes quantités de saccharose, leur pH s'abaisse encore entre 3 et 4, leur teneur en acide lactique est de 8 mgr./gr. la première fois, 16 mgr. la seconde . Il existe enfin une saccharosurie durant l'épreuve .

Après ingestion d'un mélange à parties égales de fructose et de glucose, la glycémie (méthode de Nelson) passe de 0,65 à 1,10 gr./l., sans altération des selles qui gardent, comme les jours précédents, un taux d'acide lactique à 4 mgr./gr.

L'adjonction au saccharose de 2 gr. d'invertase donne une flèche d'hyperglycémie de 0,50 gr./l. Il y a des traces de saccharose dans les urines, et les selles sont devenues plus liquides et très acides, avec 16 mgr. d'acide lactique par gramme de selle .

Après ingestion de lactose, la glycémie passe de 0,50 à 0,88 gr./l. (à la glucpse oxydase qui ne dose pas le galactose) . Les selles sont normales, mais l'acide lactique passe à 8,64 mgr./gr. Il n'y a pas de lactosurie .

(1) Les différentes épreuves qui vont suivre ont été faites sans que les selles de l'enfant soient redevenues normales ce qui explique qu'elles contiennent en permanence une quantité anormalement élevée d'acide lactique .

La surcharge en maltose a été faite à 2 reprises, mais il n'y eut pas d'hyperglycémie (0,60 gr. à 0,52 gr./l. la première fois, 0,40 gr. à 0,42 gr./l. la seconde fois) . Il n'y a pas d'augmentation de l'acide lactique fécal, ni de méлитurie .

Une intolérance au maltose pouvait -elle donc expliquer la mauvaise digestion des amidons, comme le soupçonnait WEIJERS ?

Pour vérifier cette hypothèse, Odile est mise à un régime où la ration glucidique n'est représentée que par 40 gr. de glucose et une faible quantité de pommes de terre . Les selles redeviennent moulées, de pH entre 6 et 7, et l'acide lactique descend au-dessous de 0,50 mgr./gr. L'ingestion de 2 gr. d'amidon par kg. ne donne qu'une hyperglycémie très faible (0,55 à 0,65 gr./l. à la gluco-oxydase), bien qu'on ait prolongé les dosages durant 3 heures 1/2 . L'acide lactique remonte à 5 mgr./gr., mais la chromatographie des selles ne retrouve aucun sucre .

Pourtant, contrairement à ce qu'on pourrait attendre, l'adjonction au régime sans farine de 30 gr. de maltose pendant 2 jours, ne modifie pas les selles : le pH reste à 7, l'acide lactique est à 0,05 mgr./gr., il n'y a pas de sucre à la chromatographie des selles .

Une troisième surcharge au maltose montre cette fois une légère hyperglycémie (0,20 gr./l.) .

Ainsi, malgré les résultats des épreuves biologiques, un défaut d'hydrolyse du maltose ne semble pas pouvoir expliquer la mauvaise digestion des amidons .

La réintroduction des farines est marquée dès le lendemain par la chute du pH fécal (pH 4) et la remontée de l'acide lactique à 11 mgr./gr., soit 710 gr. par 24 heures .

On mélange alors aux farines 4 gr. d' α amylase et 0,10 gr. de β amylase . L'acide lactique s'abaisse à 1,2 mgr./gr., puis 3,5 mgr./g. de selles . Il est difficile de conclure formellement de ces faits, car c'est à ce taux de 3 mgr. que s'était fixée l'élimination de l'acide lactique fécal lors des précédents épisodes, avec un régime sans saccharose, mais comportant des amidons . Pour éliminer chez Odile toute intervention du gluten, nous avons vérifié que le test à la gliadine était normal, et que l'administration pendant plusieurs jours de 300 mgr. de gliadine n'aggravait pas la diarrhée .

Le régime ne comportant plus d'amidon, 10 gr. de saccharose et 0,50 gr. d'invertase sont ajoutés à chacun des 4 repas . Les selles restent normales, à pH 7, et l'acide lactique descend à 0,036 mgr./gr. de selle fraîche . Il n'y a aucun sucre à la chromatographie des selles .

L'arrêt de l'invertase provoque la reprise de la diarrhée en quelques heures, et l'acide lactique passe de 8 mgr. en 24 heures à 1.700 mgr. (11 mgr./gr.) .

Odile alors âgée de 9 mois, est rendue à sa famille avec un régime normal, chacun des 4 repas étant additionné de 0,50 gr. d'invertase . Les diver-

ses farines successivement utilisées maintiennent un taux d'acide lactique autour de 3 mgr./gr. de selle . L'introduction de 20 gr. de tapioca a entraîné une poussée diarrhéique contenant 21,3 mgr. d'acide lactique par gramme de selle et la mère le supprime spontanément du régime .

L'emploi de 3 gr. par repas d' ~~α~~ amylase a semblé diminuer l'acidité des selles . Le pH remonte à 7, l'acide lactique descend au-dessous de 0,1 mgr./gr. Les repas comportent dès lors l'invertase dans les aliments sucrés, et l'amylase dans les bouillies et purées .

Au bout de 3 mois, l'amylase est supprimée sans que survienne de modification des selles . L'emploi de carbonate de chaux nous a même permis d'obtenir, dans la période où les farines étaient mal tolérées, une normalisation des selles .

En octobre 1962, Odile étant âgée de 16 mois, nous étudions de nouveau la tolérance aux amidons . Nous constatons alors que le régime normal est bien toléré à condition que l'invertase soit donnée dans les aliments sucrés : selles moulées, pH 7 ou 8, acide lactique à 0,036 mgr./gr.

Le saccharose est supprimé, remplacé par du glucose, et chaque farine est introduite séparément à la dose de 40 gr. par jour pendant 8 jours : pommes de terre, farine de blé et crème de riz laissent des selles normales, contenant moins de 0,1 mgr./gr. d'acide lactique, de pH 7 à 8 . La prise quotidienne de 50 gr. de tapioca entraîne des modifications minimes, mais certaines : le pH tombe à 5,5 ou 6, l'acide lactique monte entre 0,60 et 0,80 mgr./gr. Ces chiffres sont plus importants que pour les autres farines, mais n'ont rien de commun avec les chiffres obtenus 8 mois auparavant (10 à 20 mgr./gr.)

Odile a eu une soeur, portant le même prénom, qui a été hospitalisée (Service du Dr. J. WEILL) à l'âge de 6 semaines, le 6 novembre 1958, pour déshydratation aiguë . Les troubles remontent en fait au 15ème jour de la vie, date où l'allaitement au sein a été remplacé par un lait artificiel . Alors apparaît une diarrhée abondante, liquide, isolée, non modifiée par les changements successifs de lait .

A 6 semaines, l'enfant pèse 3.100 gr., soit 130 gr. de moins qu'à la naissance . Des vomissements sont apparus, ainsi que des poussées fébriles qui atteignent 40° .

Odile est réhydratée par voie intraveineuse, puis réalimentée avec l'Elédon Nestlé . Le passage à un lait sec ordinaire concorde à plusieurs reprises avec une rechute de la diarrhée .

Dans l'hypothèse d'une intolérance au lait, l'enfant est mise au Végé lact B, mais ce régime n'apporte aucune amélioration . Malgré une dernière perfusion intraveineuse, Odile mourra 2 mois plus tard de déshydratation fébrile, d'étiologie inconnue . Le reste de l'histoire nous permet de penser qu'elle était atteinte, elle aussi, d'intolérance au saccharose .

Le 15 novembre 1962 est né un 3ème enfant, du sexe masculin . L'épreuve d'hyperglycémie au saccharose est normale chez lui et ne provoque pas de diarrhée .

III.- ETUDE CLINIQUE

A.- MODE DE DEBUT

Le début de la diarrhée est le plus souvent précoce, dès l'introduction du saccharose dans le régime . Ainsi Jacques Mar... (obs. 3) doit être hospitalisé dès le 16ème jour pour une diarrhée qui a commencé la première semaine . La première Odile Mu... (obs. 5) a vu débiter sa tragique histoire au 15ème jour de la vie, lors du sevrage, et sa jeune soeur homonyme doit être mise en perfusion veineuse au 17ème jour .

La diarrhée peut parfois apparaître lorsque l'enfant est au sein, l'adjonction d'un complément nocturne d'eau sucrée étant habituelle dans les maternités (obs. 5) .

Mais le début peut être plus tardif . Danielle Mar... (obs. 1) n'a présenté les premiers troubles que un mois après l'introduction des bouillies sucrées, et Martine O... (obs. 4), allaitée seulement 15 jours, ne commence une diarrhée sévère qu'à 6 mois 1/2 .

La même variété se retrouve dans la littérature . Si PRADER (2, 26) ne précise pas la date du début chez ses 5 malades, la diarrhée est apparue dès les premiers jours dans les cas de NORDIO (23), de BACH (3), de GRENET (16), de LAMY et FREZAL (8, 20, 27), de LELONG et ALAGILLE (8) . Ailleurs c'est au sevrage que débute la diarrhée lorsque l'allaitement au sein a été possible : à 3 semaines dans le cas de DELAITRE (12), à 15 jours dans les 2 observations

de CHAPTAL (6,7), à 6 semaines dans le cas de PENA (24), à 6 mois dans une observation de WEIJERS (33) .

Enfin parfois, malgré une alimentation riche en saccharose, la diarrhée s'installe tardivement comme dans notre 4ème observation : il en était ainsi dans la première observation de WEIJERS (33) (à 5 mois) et chez son 3ème malade (après plusieurs semaines) .

Mais quelle que soit la date d'apparition de la diarrhée, la symptomatologie est finalement identique, et une fois installée l'intolérance est toujours totale sans aucune fluctuation .

B.- LA DUREE

Le premier caractère essentiel de la diarrhée par intolérance au saccharose est sa durée . Lorsqu'elle apparaît elle ne cède plus et s'aggrave régulièrement si un régime adéquat n'est pas institué . Cette diminution progressive de la tolérance au saccharose est nette chez Martine O... (obs. 4) : alors que pendant 6 mois un régime normalement sucré a été relativement supporté la reprise du saccharose un mois après sa suppression complète entraîne une réapparition cataclysmique de la diarrhée dans un délai de 5 heures .

Cette diarrhée ne cède pas aux thérapeutiques habituelles . A de nombreuses reprises nous avons eu l'impression d'une nette aggravation par les préparations au caroube du commerce (Caruba, ou Arobon) . La soupe de carotte pure entraîne une amélioration spectaculaire, malgré la petite quantité de saccharose qu'elle contient (environ 1 %) . Malheureusement, cette soupe de carotte est souvent additionnée dans les services hospitaliers de 5 à 10 % de saccharose qui en rend le goût plus acceptable pour les nourrissons .

Dès qu'on essaie de réalimenter l'enfant avec des proportions progressivement croissantes d'un lait en poudre habituel ou d'un lait de régime (Prodiéton, Végé lact ou Hé lact), la diarrhée reprend (l'Elédon jaune échappait à ce reproche ; malheureusement, il semble actuellement éclipsé au profit du Prodiéton) .

Aussi ces nourrissons ont-ils le plus souvent subi des perfusions veineuses itératives, d'autant que des poussées brutales imprévues émaillent l'évolution, marquées par des pertes de poids qui peuvent dépasser 500 gr. en 24 heures .

Les changements de régime ont toujours été multiples et en règle inefficaces . Seule la suppression totale du saccharose arrête immédiatement la diarrhée (lait maternel, lait pasteurisé non sucré, lait condensé Gloria, laits en poudre Erdeco, Materna complet, Nido entier, S.M.A., Gallia rouge ou bistre) .

Chez Martine O... (obs. 4) l'adjonction d'invertase à chaque biberon a rétabli en quelques heures des selles moulées, mais ce fait n'est pas constant ou tout au moins pas toujours immédiat (échec chez Danielle Mar... (obs.1) .

De multiples thérapeutiques antibiotiques ont été tentées, elles aussi sans succès . Du reste les coprocultures sont en général négatives, les milieux acides étant très défavorables au développement du colibacille . Par contre, on peut trouver une pullulation de levures, comme chez Martine O... (obs. 4) chez qui la prescription de mycostatine a coïncidé avec une amélioration transitoire .

C.- LA FIEVRE

L'antibiothérapie générale semble parfois justifiée par le fait que cette diarrhée est fébrile . Mais on ne retrouve aucun foyer infectieux et les hémocultures restent négatives . Pourtant la fièvre est constante mais très irrégulière, désarticulée . On a tenté de l'expliquer (H. LESTRADET - 16) par les poussées de déshydratation intracellulaire lors des brusques poussées diarrhéiques . Cette hypothèse ne nous paraît pas démontrée car il n'existe pas de parallélisme entre la courbe de poids, la courbe thermique et la quantité de selles émises .

D.- L'EMACIATION

Certains de nos malades (Martine O..., Odile Mu...) sont seulement des hypotrophiques en dehors des poussées aiguës de déshydratation . La lecture des observations de WEIJERS (33) donne la même impression . Plus souvent peut-être, c'est un tableau de cachexie avec disparition du pannicule adipeux et fonte musculaire contrastant avec l'abdomen très distendu . Ainsi Jacques Mar... (obs. 3) à 2 mois 1/2 pèse 1.140 gr. de moins qu'à sa naissance . Le malade de GRENET et LESTRADET (16) ne pèse que 4.300 gr. à 10 mois, et la distension abdominale parcourue d'ondulations péristaltiques est telle que le diagnostic d'occlusion chronique du grêle est un moment retenu .

Par contre le développement psychomoteur se fait normalement, entravé seulement par les conséquences de l'hospitalisme . On ne note pas ici en général la tristesse, l'irritabilité, l'agressivité si caractéristiques de la maladie coeliaque .

E.- L'APPETIT

L'appétit est le plus souvent conservé . Certains enfants (Jacques Mar..., obs. 3) sont même remarquablement voraces et affamés, un tel fait étant souvent signalé dans la littérature . Il est intéressant de souligner que 2 de nos malades (obs. 3 et 4) ont une anorexie très élective et rejettent énergiquement tout aliment contenant du saccharose, même dissimulé . Nous retrouvons ici ce dégoût électif déjà connu dans les intolérances au fructose .

Le troisième malade de WILJERS (33) avait une soeur atteinte également d'intolérance au saccharose, âgée de 13 ans . Mais elle n'avait pas eu de diarrhée car elle ne consommait pas de saccharose . Le diagnostic n'ayant pas été porté à l'époque, nous nous demandons s'il ne s'agissait pas, comme chez nos malades, d'une exclusion spontanée du sucre de l'alimentation .

IV.- ETUDE BIOLOGIQUE

Entre la suspicion clinique d'intolérance au saccharose, fruit d'un interrogatoire minutieux et attentif de la famille, et la certitude biologique, née de l'accumulation d'examens et d'épreuves complémentaires d'interprétation souvent malaisée, il y a place pour trois techniques simples exigeant un minimum de matériel :

- un nez averti et fureteur recherchant l'odeur lactique des couches,
- un indicateur de pH Prolabo, papier qui mis en contact avec la selle fraîche donne une idée fidèle du degré d'acidité,
- un papier à la glucose-oxydase (Clinistix Ames) confirmant la présence de glucose dans les selles, ce sucre accompagnant presque toujours l'excrétion du saccharose ou du lactose .

Il n'en faut pas plus le plus souvent pour poser le diagnostic d'intolérance à un disaccharide .

A.- EXAMEN DES SELLES

1.- Caractères généraux :

- L'abondance est moyenne, 100 à 300 gr. par jour, pouvant dépasser 1000 gr. en période de poussée aigüe .

- L'aspect est toujours le même : selles liquides, grumeleuses, souvent mousseuses, jaune clair ou parfois beiges .
- L'odeur est remarquable : ces selles ne sont pas fétides, mais d'odeur très acide, rappelant le vinaigre ou le petit lait . Ce sont des selles de fermentation .
- Le pH est très abaissé, entre 4 et 5, au lieu de 6,5 à 7 . Cet abaissement du pH, très facilement contrôlable à l'aide d'un indicateur coloré, est particulièrement évocateur s'il est permanent .

2.- Excrétion des acides organiques

Cet abaissement du pH correspond à une augmentation considérable de l'excrétion des acides organiques formés par l'action de la flore bactérienne de fermentation sur les glucides arrivant en excès dans la région iléo-coecale .

WEIJLERS et VAN de KAMER (32, 33) ont les premiers étudié l'excrétion de ces acides organiques dans les intolérances aux disaccharides . Ils ont montré qu'ils consistaient pour 90 % en acide lactique et acétique . L'excrétion de ces 2 acides est parallèle; mais, alors que chez le sujet normal ou chez le malade au régime sans saccharose il n'y a pas d'acide lactique dans les selles, (nous en trouvons toujours moins de 100 mg. par jour avec nos méthodes), il persiste toujours un certain taux d'acide acétique .

Par contre, lorsqu'on redonne du saccharose à un malade jusque-là bien équilibré par un régime restrictif, c'est l'acide acétique qui augmente d'abord, l'acide lactique suivant avec un certain retard . Ce fait est intéressant car il explique peut-être qu'après certaines épreuves de charge on obtienne rapidement des selles diarrhéiques à pH 4, mais contenant relativement peu d'acide lactique (obs. 2 et 3) .

En dehors de ces 2 acides, on peut encore doser des quantités notables d'acides formique et isobutyrique . Leur excrétion est parallèle à celle de l'acide lactique .

Pour ces raisons, et aussi pour des commodités techniques, nous nous sommes contentés de doser l'acide lactique des selles . Nous avons

utilisé la technique de BAKER et SUMMERSON, variante de la méthode utilisée par WEIJERS, donnant des chiffres plus faibles que celle-ci . Le filtrat des selles est déprotéiné par l'acide trichloracétique, les sucres et les autres substances susceptibles d'interférer sont éliminés par le traitement de VAN SLYKE et SALKOWSKI au sulfate de cuivre et hydroxyde de calcium . Un aliquot de cette solution est chauffé avec de l'acide sulfurique concentré pour former un aldéhyde . On le mesure de façon colorimétrique par réaction avec le parahydroxydiphényl en présence de cuivre .

Avec cette technique nous trouvons toujours, chez l'enfant normal, des taux d'acide lactique inférieurs à 100 mgr., et même le plus souvent à 10 mgr. par 24 heures . ZITTOUN (36), utilisant la même technique que nous, rapporte des taux un peu plus élevés : de 0 à 347 mgr., avec une moyenne de 130 mgr. Sur les 57 dosages pratiqués, 51 sont au-dessous de 210 mgr., le maximum se répartissant entre 30 et 130 mgr.

CORTESI et CEVENI (9, 10), utilisant la technique de LONG modifiée par GERRITSMA employée déjà par WEIJERS, trouvent chez le nourrisson normal des taux encore plus élevés : 50 à 733 mgr./jour chez 8 nourrissons de 1 à 13 mois dans leur première étude, avec une moyenne de 357 mgr., 42 à 520 mgr./jour chez 14 enfants de 1 à 12 mois, avec une moyenne de 217 mgr. dans leur deuxième étude . Il n'y a pas de rapport entre la quantité d'acide lactique éliminée et le poids de l'enfant .

Par contre, le régime intervient certainement : la quantité journalière est maximum si l'enfant est nourri avec un lait en poudre (moyenne 347 mgr.), plus faible avec le lait maternel (moyenne 221 mgr.), minimum avec le lait de vache (moyenne 182 mgr.), et le régime varié (moyenne 86 mgr.) .

Les auteurs italiens, comme ZITTOUN, signalent que chez le sujet normal, il n'y a aucun rapport entre le poids des selles et la quantité d'acide lactique excrété, d'où la nécessité d'exprimer les chiffres en milligrammes par 24 heures . Nous avons fait les mêmes constatations, mais nous ne pensons pas qu'il en soit de même chez le sujet atteint de diarrhée : nous avons toujours trouvé alors, comme CORTESI et CEVINI dans les diarrhées microbiennes, un parallélisme étroit entre les données cliniques et la concentration de l'acide lactique dans les selles, la

quantité de cet acide éliminée par 24 heures restant très parallèle au poids des selles .

C'est pourquoi, malgré les mises en garde de POLONOVSKI (21), nous avons préféré exprimer les chiffres en milligrammes d'acide lactique par gramme de selle fraîche . Nous trouvons alors, chez nos malades, des chiffres compris entre 10 et 20 mgr. par gramme de selle, le sujet normal se tenant habituellement au-dessous de 0,1 mgr. par gramme .

Signalons que PRADER et AURICCHIO (2) expriment leurs résultats en mgr. d'acide lactique par gramme de poids sec des selles .

Mais quelle que soit la façon dont on exprime les résultats il existe un fossé infranchissable entre les chiffres trouvés chez le sujet normal et chez les malades atteints d'intolérance à un disaccharide . Seuls certains cas de diarrhée microbienne peuvent parfois atteindre de telles concentrations d'acide lactique : nous reviendrons plus loin sur ce problème .

3.- Excrétion des sucres

Les selles d'un enfant normal ne contiennent pas de sucre . Il n'en existe qu'exceptionnellement dans les selles d'un malade atteint de diarrhée microbienne (CEVINI, 5) . Par contre, la présence de sucres non absorbés serait pour PRADER (2, 26) le signe biologique majeur de l'intolérance aux disaccharides .

Les selles des malades atteints d'intolérance au saccharose sont en effet habituellement riches en sucres . La chromatographie sur papier met en évidence des quantités variables de saccharose, mais aussi de fructose et de glucose qui proviennent de l'hydrolyse du saccharose, soit sous l'action de la flore saccharolytique, soit plus simplement du fait de l'acidité du milieu intestinal et du long délai écoulé entre le recueil des selles et leur examen . Quoiqu'il en soit, la présence de glucose dans ces selles permet un dépistage rapide au lit du malade par un papier à la glucose-oxydase (Clinistix) .

Le saccharose est surtout abondant dans les selles après épreuve de charge chez un sujet soumis depuis longtemps à un régime restrictif . Chez un sujet qui reçoit chaque jour du saccharose, la chromatographie des

selles peut être négative : peut-être la flore de fermentation a-t-elle transformé intégralement le saccharose en acides organiques (WEIJERS, 33) .

- 4.- En période diarrhéique, les selles contiennent de grandes quantités de grains d'amidon non digérés (coloration bleue au Lugol) . Lorsque la diarrhée s'améliore on ne retrouve plus que des amidons au stade de dextrines (coloration rouge au Lugol) .

Enfin, lorsque les selles sont normales, nous ne retrouvons plus ni amidon ni dextrines, quelle que soit la farine administrée . La présence d'amidon dans les selles n'est donc qu'un témoin de l'accélération du transit intestinal .

- 5.- Il pourrait être intéressant d'étudier la flore intestinale des intolérances au saccharose . Les travaux de WEIJERS (32, 33) ont prouvé que cette étude n'est ni facile ni même utile . Cet auteur a montré qu'il existait une augmentation des streptocoques et du bifidibactérium bifidum (bacillus bifidus), et une diminution de la flore protéolytique aérobie, entérobactériacées et clostridies sulfo-réductrices . Il conclut à la primauté absolue de la mesure du pH des selles et du dosage de l'acide lactique .

CLEMENT (8) rapporte l'étude bactériologique des selles faite chez ses 2 malades :

- dans le premier cas (malade de LELONG), avec un régime sans saccharose est notée une prédominance de cocci gram + et des bacilles gram + . Lorsqu'on donne une charge de 10 gr. de saccharose on observe une brusque et massive réapparition d'une flore comportant une grosse prédominance de bacilles gram + (B. bifidus) .
- dans le second cas (malade de LAMY) avec 60 gr. de saccharose par jour il existe une flore fécale très abondante faite de 99 % de bacilles gram + (bacillus bifidus) . Après arrêt du saccharose la flore fécale s'appauvrit, les bacilles gram + passent de 99 % à 70 %, puis à 40 % .

Il s'en faut pourtant que l'étude bactériologique soit toujours aussi nette, sans doute parce que la flore est modifiée par les traitements antibiotiques ou l'institution d'un régime à prédominance protidique.

Nous avons recherché dans les selles la flore iodophile, témoin selon GOIFFON de la flore de fermentation . Nous l'avons trouvée chez Danielle March... (obs. 1), mais non chez Jacques Mar... (obs. 3), ni Odile Hu... (obs. 5) . Nous l'avons par contre découverte dans d'autres diarrhées, par infection à colibacilles en particulier .

6.- La stéatorrhée

Pour Jean REY, FREZAL et LAMY (27), la stéatorrhée est un signe très important par sa grande fréquence et son intensité, parallèle aux autres stigmates biologiques .

Nous ne pouvons pas être de cet avis . Certes une stéatorrhée est signalée dans les observations de BACH (3) et de GRENET (16) . Mais WEIJERS (33) dit que "l'excrétion des graisses pour 48 heures est seulement légèrement au-dessus de la normale" . Dans le cas de NORDIO (23) il n'y a pas de stéatorrhée, et PRADER (2) ne soulève même pas le problème .

Chez 4 de nos malades les graisses fécales n'ont jamais dépassé 2 gr. par jour . Seule Martine O... (obs. 4) a eu une stéatorrhée nette, 6,20 gr. puis 5,30 gr. par jour, se tenant le plus souvent autour de 3 gr.

L'observation de LAMY (8, 20, 27) appelle d'ailleurs quelques commentaires . La stéatorrhée était importante avec chute du coefficient d'absorption des graisses . La suppression du gluten seul faisait revenir les graisses fécales à 0,60 gr./jour et le coefficient d'absorption des graisses remontait à 97 %, mais la diarrhée persistait inchangée et l'état général ne s'améliorait que très peu . Seule la suppression conjointe du gluten et du saccharose permettait la guérison complète de la maladie . Dans ce cas l'intolérance au gluten semblait secondaire à l'intolérance au saccharose, comme le prouvent peut-être encore les modifications de la muqueuse intestinale voisines de celles de la maladie coeliaque et disparaissant 2 mois après suppression du saccharose .

Le test au xylose a toujours été normal, chez nos malades, compte tenu des réserves qu'impose cette épreuve chez le nourrisson . Martine O... (obs. 4) à l'âge de 8 mois éliminait en 5 heures 16 % de la dose ingérée . Danielle March... (obs. 1) en pleine période de diarrhée éliminait 12 % du xylose ; en période de transit normal l'élimination était de 37 % .

Chez Odile Mu... (obs. 5), malgré une perte d'urines, on a un test à 24 /₆ . Il faut souligner que l'épreuve au xylose a constamment déclenché chez nos malades une poussée de diarrhée acide .

Enfin le test à la gliadine était normal dans les 2 cas où il fut pratiqué (obs. 1 et 5) . Un régime sans gluten a presque toujours été temporairement institué, sans aucun résultat .

Claude POLONOVSKI (2) signale un fait très intéressant sur le plan physiopathologique : la négativité à plusieurs reprises du test de SCHWACHMAN, la trypsine redevenant active lorsqu'on alcalinise les selles avec du bicarbonate de soude .

7.- Pathogénie de la diarrhée

Plusieurs explications ont été données à cette diarrhée acqueuse .

H. LESTRADET (16) pense qu'elle est purement osmotique, et il a calculé que la quantité des selles émises correspond exactement à la quantité d'eau que le saccharose non absorbé doit attirer dans la lumière intestinale .

WEIJERS (33) par contre attribue la diarrhée à l'hypersécrétion provoquée par l'irritation de la muqueuse intestinale par les acides organiques produits en excès .

En fait, les deux théories sont compatibles, et il est probable que se produit d'abord un appel d'eau d'origine osmotique dans le duodénum et le début du grêle, puis une diarrhée hyperpéristaltique après fermentation du sucre dans la région iléo-coecale .

B.- EXAMEN DES URINES

L'examen des urines a un intérêt très secondaire et nous n'y insisterons pas . Signalons simplement qu'en période de diarrhée il est difficile de séparer correctement selles et urines . Il n'y a ni albuminurie ni hyperaminoacidurie . Par contre la saccharosurie est fréquente mais non constante, s'accompagnant parfois de l'élimination de lactose, fructose ou glucose . Cette méliturie a cependant une valeur très réduite, la saccharosurie étant fréquente au cours des diarrhées de toute origine, et même chez le sujet normal

après une charge orale massive .

C.- LES EPREUVES DE CHARGE

Lorsqu'on soupçonne une intolérance au saccharose, 3 épreuves vont permettre d'affirmer le diagnostic . Mais pour que ces épreuves soient valables il est indispensable qu'elles soient faites après une longue période de transit intestinal normal . Plusieurs de ces épreuves entraînant une reprise de la diarrhée, elles doivent être faites avec des intervalles suffisants, de 8 jours au moins .

Toute étude pratiquée en période de diarrhée risque d'être faussée par le trouble de l'absorption secondaire à l'hyperpéristaltisme ou lié à l'acidité du milieu intestinal, le pH optimum pour l'absorption des sucres se situant près de la neutralité (PONZ et LARRALDE, 25) .

Une autre cause d'erreur est due à un régime totalement dépourvu de glucides trop longtemps prolongé (33) . Ainsi s'explique, par une avidité exagérée des tissus pour le glucose, l'absence de toute hyperglycémie après charge en saccharose et invertase chez Danielle March... (obs. 1) en mai 1962, où la courbe plate après maltose chez la même malade en avril, coïncidant avec une importante hypoglycémie à jeûn .

Le régime doit donc comporter une ration hydrocarbonée suffisante sous forme de glucose ou de fructose (en pratique 40 ou 60 gr. par jour) .

Tous nos dosages ont été effectués d'une part avec la méthode de Nelson-Somogyi, dosant la totalité des sucres réducteurs, d'autre part avec la glucose-oxydase, dosant le glucose seul .

1.- Il faut toujours commencer par une épreuve d'hyperglycémie au glucose : une courbe plate ou insuffisante élimine un défaut d'hydrolyse intestinale d'un disaccharide et tend à faire rechercher une malabsorption intestinale . Nous avons toujours trouvé cette épreuve normale chez nos malades .

2.- On fera ensuite une épreuve de charge en saccharose, donné à la dose de 2 gr. par kg (WEIJERS) ou de 50 gr. par m² de surface corporelle (PRADER), ces deux techniques donnant en fait chez l'enfant des doses comparables .

La courbe glycémique établie avec la méthode à la glucose-oxydase reste absolument plate, le contraste entre cette courbe plate au saccharose et l'hyperglycémie normale après glucose prouvant l'absence d'hydrolyse intestinale du saccharose .

Les modifications des selles ont autant d'intérêt que la courbe d'hyperglycémie . Le transit s'accélère brusquement, la selle marquée au carmin étant éliminée 3 à 5 heures après le début de l'épreuve . Cette selle est très abondante, 100 à 200 gr., très acqueuse, toujours très acide, contenant souvent de grandes quantités d'acide lactique (10 à 15 mgr. par gramme) .

Mais dans plusieurs cas (obs. 2 et 3), lorsqu'on part d'un transit depuis longtemps normalisé, la première selle a bien un pH autour de 4, mais son contenu en acide lactique est faible : 0,40 mgr./gr. chez Solange (obs. 2), 1 mgr./gr. chez Jacques (obs. 3) . WEIJERS (33), qui avait déjà signalé le fait, a montré que ces premières selles contenaient surtout de l'acide acétique, ce que pour des raisons techniques nous n'avons pas pu vérifier .

Ces selles sont habituellement très riches en sucres, saccharose en règle, mélange de saccharose, fructose et glucose, ou seulement ces deux derniers sucres (obs. 2) si le saccharose a été entièrement dédoublé en milieu acide .

Mais ceci n'est pas constant : Jacques Mar... (obs. 3) n'avait aucun sucre dans ses selles après surcharge en saccharose . Comme il n'y eut aucune hyperglycémie on peut en conclure que tout le sucre a été fermenté très rapidement en acide acétique et accessoirement lactique, ou bien que cette selle ayant été très rapidement émise (3 heures) le sucre se trouvait avec les selles suivantes, que nous n'avons pas pu recueillir .

Quant aux urines, elles contiennent habituellement, mais non toujours, du saccharose qui peut s'associer (obs. 3) à du lactose, du glucose ou du galactose .

Enfin, chez le nourrisson, cette épreuve peut déclencher une éphémère poussée thermique (obs. 4, observation de GRENET, 16) .

- 3.- L'épreuve doit être refaite avec la même dose de saccharose additionnée d'une quantité suffisante d'une préparation active d'invertase (1 à 2 gr.) . La courbe d'hyperglycémie doit contraster radicalement avec la précédente, montant d'au moins 0,50 gr./litre en 30 minutes .

Les selles restent normales et ne contiennent plus de saccharose . Par contre, dans 2 cas (obs. 3 et 4), les urines contenaient encore du saccharose .

- 4.- On peut étudier aussi les variations de la glycémie après absorption d'un mélange de glucose et de fructose à la dose de 1 gr. de chacun de ces sucres par kg. Il s'agit là en fait d'une variante de l'épreuve précédente, qui ne donne pas plus de renseignements que la simple hyperglycémie au glucose .

- 5.- Il faudra enfin étudier l'absorption du maltose, du lactose, du galactose et de fructose pour éliminer l'intolérance aux sucres à transit intestinal actif récemment décrite par LAPLANE et POLONOVSKI (21) d'une part, LINDQUIST (22) d'autre part .

V.- LE PROBLEME DES AMIDONS ET DU MALTOSE

S'il est relativement aisé de diagnostiquer et de traiter l'intolérance au saccharose, le problème est cependant loin d'être aussi simple . Dans un grand nombre d'observations la suppression du saccharose laisse persister un état diarrhéique subaigu en rapport, selon les auteurs, avec l'ingestion d'amidon, de dextrines ou de maltose .

A.- LES TROIS MALADES DE WEIJERS (33)

Parmi les trois malades étudiés par WEIJERS seul le premier semblait avoir une intolérance aux amidons . Après que pendant 6 semaines la ration glucidique ait consisté uniquement en glucose, avec retour du transit intestinal à la normale, le glucose est remplacé par une quantité équivalente de farine de blé ou de pomme de terre ; la diarrhée acide réapparaît aussitôt .

La courbe d'hyperglycémie après absorption d'amidon ne montre qu'une flèche inférieure à 0,10 gr./l. à 2 reprises, de l'ordre de 0,25 gr./l. 8 mois plus tard . Les sujets témoins étudiés par WEIJERS montent d'au moins 0,40 gr./l.

Après administration de takadiastase (enzyme à action amylasique) ou de bicarbonate de soude, il n'y a aucune amélioration des courbes .

Mais lorsque WEIJERS donne avec l'amidon une préparation de maltase, il obtient à deux reprises des hyperglycémies de l'ordre de 0,50 gr./l.

Le maltose administré seul ne donne qu'une hyperglycémie inférieure à 0,20 gr./l.

les témoins montant de plus de 0,50 gr./l. Si on adjoint au maltose une préparations de maltase l'hyperglycémie est de l'ordre de 0,50 gr./l. la première fois, de 1,10 gr./l. la seconde fois .

WEIJERS conclut de ces faits que l'intolérance aux amidons n'est pas due, chez son malade, à un déficit en amylase mais à un déficit en maltase . Cette dernière opinion semble corroborée par le fait que le liquide duodénal recueilli par tubage avait une activité amylasique normale .

Mais deux points nous étonnent dans cette démonstration :

- l'adjonction de maltase au régime contenant de l'amidon n'a que partiellement amélioré la diarrhée, ce que l'auteur explique par la destruction de l'enzyme au contact de l'acidité gastrique . Mais on comprend mal alors pourquoi il y a eu hyperglycémie au maltose additionné de maltase si cet enzyme devait être détruit dans l'estomac .
- surtout WEIJERS n'a pas ajouté de maltose au régime de son malade . Or, comme nous le verrons, si les courbes d'hyperglycémie au maltose ont toujours été très plates chez nos malades, l'adjonction pendant plusieurs jours de fortes quantités de maltose (30 ou 40 gr.) au régime n'a jamais provoqué de diarrhée . Nous pensons donc qu'une hyperglycémie insuffisante au maltose peut n'avoir aucune signification pathologique .

B.- LE MALADE DE NORDIO (23)

Le malade de NORDIO supportait parfaitement le maltose qui lui fut donné à fortes doses durant plusieurs jours . Après charge en maltose, la glycémie s'élevait de 0,67 gr./l., les selles restant normales .

Mais si la farine de riz était bien tolérée, l'adjonction de farine de blé, de pain ou de biscotte provoquait la reprise de la diarrhée . NORDIO prenait la précaution d'éliminer un syndrome coeliaque sur l'absence de stéatorrhée, l'inefficacité du régime sans gluten, et un test au xylose à 20,8 % .

Restait donc une intolérance à l'amidon de blé . Après charge en amidon soluble cru l'hyperglycémie n'est que de 0,10 gr./l. Mais au contraire de WEIJERS, NORDIO pense que les sujets normaux peuvent n'avoir aucune hyperglycémie après absorption d'amidon . Encore faut-il préciser que NORDIO a utilisé l'amidon cru et non cuit comme d'autres auteurs .

La charge en dextrines chez son malade ne donne pas non plus d'hyperglycémie et provoque une diarrhée riche en dextrines, mais sans abaissement du pH .
L'acide lactique des selles n'a pas été dosé .

NORDIO conclut donc à un trouble de la digestion des dextrines, ce qu'il appuie par 3 arguments :

- l'absence d'hyperglycémie après charge en dextrines,
- la présence d'amidon et de dextrines dans les selles après charge en ces deux polysaccharides,
- l'étude chromatographique de la digestion in vitro de l'amidon en présence du suc duodéal du malade : il apparaît des dextrines mais pas de maltose, alors qu'avec un suc duodéal de sujet normal la digestion de l'amidon va jusqu'au stade de maltose .

NORDIO explique la tolérance du riz, de la pomme de terre et du soja par la richesse de ces végétaux en α amylase qui vient suppléer la déficience supposée en α amylase intestinale .

En fait, tous ces arguments sont critiquables . NORDIO lui-même cite le froment parmi les végétaux les plus riches en α amylase, et on comprend mal pourquoi lui seul ne serait pas toléré . D'autre part, nous ne pouvons accorder aucune valeur à la présence d'amidon et de dextrines non digérés dans les selles en période de diarrhée ; il s'agit d'un témoin de l'accélération du transit et non de la cause .

Quant à la courbe d'hyperglycémie après administration de dextrines, nous avons nous-même toujours obtenu des courbes basses (moins de 0,30 gr./l.) alors même qu'un régime enrichi en dextrines était parfaitement toléré . Dans son observation, NORDIO ne signale pas l'effet d'un régime riche en dextrines, mais seulement après épreuve de charge une diarrhée acqueuse à pH normal, où l'acide lactique n'a pu être dosé .

L'étude chromatographique de la digestion par le suc duodéal peut paraître séduisante, mais elle nous semble surtout d'interprétation discutable .

C.- LES CINQ MALADES DE PRADER (2. 26)

Parmi les cinq malades de PRADER deux avaient eu de la diarrhée provoquée par le Nutromalt (dextrine-maltose) .

Dans aucune des observations on ne retrouve d'intolérance au maltose ; courbe d'hyperglycémie au maltose suffisante (flèche de plus de 0,40 gr./l.), l'absence de modification des selles après charge unique ou apport de maltose durant plusieurs jours, absence de maltose ou de glucose à la chromatographie des selles .

Dans la deuxième observation de PRADER, l'adjonction de pomme de terre et de semoule de blé à l'âge de 10 mois, entraîne une diarrhée acide, mais en fait modérée : le pH tombe de 7,5 à 5,5 et 6,2, et le contenu en acide lactique passe de 4 mgr. à 12,7 et 8 mgr. par gramme de poids sec (et non plus de selle fraîche comme nous) . Il n'y avait pas de disaccharide dans les selles . Plus tard, à l'âge de 19 mois, alors que le régime comportait déjà 40 gr. d'amidon par jour sans incident, l'adjonction d'amylopectine et de Nutromalt provoque une diarrhée à pH bas et riche en acide lactique .

Cependant dextrine-maltose et amylopectine n'ont été donnés chacun que 3 jours, et ni la diarrhée, ni l'acidité des selles, ni la teneur en acide lactique ne se sont maintenus durant tout le temps de l'expérience .

La cinquième observation de PRADER concernait un nourrisson qui eut durant les premiers mois une diarrhée après absorption de Nutromalt . Mais à 20 mois, si l'intolérance au saccharose est toujours identique, PRADER ne détecte plus qu'une hyperglycémie insuffisante au maltose (0,39 et 0,42 gr./l.), aux dextrines (0,24 gr./l.) et à l'amidon (0,27 et 0,25 gr./l.), chiffres que nous trouvons peu différents de ce que nous obtenons chez des sujets normaux .

Pour expliquer cette tolérance imparfaite du dextrine-maltose, de l'amylopectine et de l'amidon chez 2 de ses malades, PRADER émet trois hypothèses :

- insuffisance de l'activité amylasique qu'élimine une étude du suc duodéal,
- insuffisance de l'activité maltasique, comme le pensait WEIJERS, mais rien ne fait suspecter ici une intolérance au maltose,
- insuffisance de l'activité isomaltasique .

C'est cette dernière hypothèse que retient PRADER et qu'il pense démontrer en découvrant l'intolérance de ses malades pour le Palatinose, et dans des recherches ultérieures pour l'1-6 α - oligosaccharide, produit complexe comportant une très forte proportion d'isomaltose .

Nous reviendrons bientôt longuement sur ce problème .

D.- LES TRAVAUX FRANÇAIS

Plusieurs auteurs français ont signalé des faits analogues . DELAITRE (12) parle d'intolérance au dextrine-maltose, BACH (3) signale qu'avec 45 gr. de Nutromalt par jour les selles ont un pH de 5,5 et contiennent encore 300 mgr. d'acide lactique par jour, et que 10 à 15 gr. de farine suffisent à déclencher la diarrhée . Le premier malade de CHAPTAL (7) supporte très mal les farines . Dans l'observation de REY, FREZAL et LAMY (27), l'adjonction de 2 bouillies au bouillon de légume fait réapparaître la diarrhée .

Jean REY (27) note que l'administration de dextrines donne de la diarrhée au bout de 4 jours et que le maltose donné quotidiennement altère les selles après 4 à 6 jours . Pour notre part, nous trouvons très surprenant qu'une intolérance au maltose ou aux dextrines ne donne pas une perturbation immédiate des selles et demande un tel délai, alors que la brusquerie est si typique des accidents des intolérances aux disaccharides .

E.- NOS OBSERVATIONS

Chez 3 de nos malades (obs. 1, 4, 5) nous avons eu d'emblée l'impression qu'existait à côté de la grande intolérance au saccharose une intolérance plus limitée mais incontestable à certains amidons .

Par contre Jacques Mar... (obs. 3) n'a jamais présenté de diarrhée après ingestion d'amidon, et Solange March... (obs. 2) avait près de 7 ans lorsque nous avons pu l'étudier et rien ne nous permet de juger de sa tolérance ancienne aux amidons .

1.- Chez Odile Mu... (obs. 5)

Dès que le diagnostic est soulevé, le saccharose est retiré du régime . Les farines sont réintroduites très progressivement à la fin de la première semaine . Une dose de 40 à 50 gr. de farine par jour entraîne alors la persistance de selles molles, abondantes, contenant 300 à 500 mgr. d'acide lactique par jour, ainsi qu'une stagnation pondérale.

Un peu plus tard, Odile reçoit une ration normale de saccharose avec 1 gr. d'invertase dans chaque biberon : les selles gardent les mêmes caractères . Mais lorsqu'on arrête l'apport de farines les selles deviennent tout à fait normales . La réintroduction des farines coïncide

avec une remontée de l'acidité fécale .

A cette époque, tous les amidons ne semblaient pas équivalents : la pomme de terre était parfaitement tolérée , le riz le semblait nettement moins, et lorsque du tapioca fut ajouté à la soupe, la mère dut le supprimer aussitôt devant la reprise d'une diarrhée grave .

Cependant, après 6 mois de transit intestinal entièrement normalisé, nous redonnons une dose normale de farine . Il ne se produit aucun incident . Les amidons sont alors donnés comme source exclusive de glucides à des doses de 50 à 60 gr. par jour pendant des périodes de 8 jours . Tous les amidons sont parfaitement tolérés, encore que le tapioca entraîne encore à cette époque une très légère baisse du pH des selles .

2.- Danielle March... (obs. 1)

Elle a été mise en mai 1962 à un régime sans saccharose . Elle recevait alors en plus de 40 gr. de glucose deux bouillies quotidiennes de farines variées (blé, riz, maïs et tapioca) . Bien que la croissance fût régulière, les selles restaient molles, très abondantes (200 à 250 gr. par jour), très acides, de pH entre 4 et 5, contenant 400 à 500 mgr. d'acide lactique par jour . A l'examen microscopique on y retrouvait de nombreux grains d'amidon et amas de dextrines .

La mise pendant quelques jours à un régime normalement saccharosé avec adjonction d'invertase a encore aggravé l'acidité des selles et cassé la courbe pondérale .

Mais lorsque nous remplaçons les farines variées précédentes par la seule crème de riz, sans modifier l'apport de saccharose et d'invertase, le volume des selles diminue brusquement (50 gr.), le pH revient à la normale, l'acide lactique repasse au-dessous de 10 mgr. par jour (moins de 0,1 mgr./gr. de selles fraîches) . Parallèlement les grains d'amidon disparaissent, puis secondairement les dextrines .

Mais lorsqu'à un repas on omet de donner l'invertase on observe une poussée diarrhéique éphémère contenant 5 mgr. d'acide lactique par gramme, riche de nouveau en amidon et dextrines, bien qu'aucune autre farine que la crème de riz n'ait été ingérée .

Le saccharose est ensuite supprimé du régime . Au bout de 15 jours, le transit intestinal étant parfait, on étudie sur les selles l'action des différents amidons donnés par périodes de 6 à 8 jours consécutifs à raison de 2 repas quotidiens de 200 à 250 gr. de purée ou de bouillie contenant grosso-modo 50 à 60 gr. d'amidon . Pomme de terre, soja, blé, orge, maïs et farine de haricots sont parfaitement tolérés, ce qui semblait déjà une amélioration considérable sur l'état antérieur .

Mais, lorsqu'après 6 semaines de transit normal, nous utilisons le tapioca à la dose de 40 à 50 gr. de farine par jour, la diarrhée reprend dès le premier jour, abondante (150 à 200 gr.), acide (pH 4), riche en acide lactique (10 à 15 mgr. par gramme de selle fraîche) .

L'adjonction d'amylase, Δ amylase d'abord, (γ) amylase ensuite, n'a en rien changé l'aspect des selles . Pour éviter toute erreur nous avons chromatographié à plusieurs reprises les selles de Danielle et la préparation de tapioca sans découvrir de saccharose .

Il semblait donc persister chez Danielle une intolérance à un seul amidon : le manioc .

Nous avons repris cette étude en octobre 1962 après 3 mois de transit intestinal parfait . Pendant 7 jours nous donnons 50 gr. par jour de farine de tapioca associée à 9 gr. d'amylase : les selles restent normales . Nous supprimons alors l'amylase : le tapioca est très bien toléré et les selles ne contiennent plus d'acide lactique .

3.- Martine O... (obs. 4)

Elle nous semblait avoir également une intolérance aux amidons . L'adjonction à son régime (qui était à l'époque du Végé lact B, donc saccharosé) de deux crèmes de riz avait coïncidé avec une chute de poids de 400 gr. en 24 heures .

Instruits par l'exemple de Danielle nous avons alors étudié les amidons les uns après les autres . Comme pour Danielle, nous n'avons eu aucun incident avec la pomme de terre, le blé, l'orge, le riz, le soja, la maïzena et même la banane, malgré sa relative richesse en saccharose . Mais le tapioca déclenche la même diarrhée brutale et très acide que le saccharose .

Martine est restée pendant 3 mois au régime sans saccharose, puis en octobre 1962, nous lui redonnons 50 gr. par jour de tapioca . La diarrhée acide se reproduit, mais seulement à partir du 3ème jour .

Enfin en avril 1963, 9 mois après la suppression du saccharose, le tapioca est parfaitement toléré malgré une administration biquotidienne pendant 8 jours .

F.- DISCUSSION

Trois hypothèses s'offraient d'abord à nous pour expliquer cette intolérance à certains amidons :

- défaut d'activité maltasique (WEIJERS),
- défaut d'activité amylasique (NORDIO),
- défaut d'activité isomaltasique (PRADER) .

1.- Nous avons effectué chez nos malades plusieurs épreuves d'hyperglycémie au maltose . Nous avons toujours obtenu une flèche très faible, contrairement à PRADER et à NORDIO . Ceci ne cadre pas non plus avec les études de HAWORTH (18) chez l'enfant normal, qui trouve en moyenne une flèche de 0,64 gr./l. au bout de 30 minutes :

Comme nous cependant, Jean REY (27) signale chez son malade une flèche d'hyperglycémie faible à 0,13 gr./l.

Chez Odile Mu... (obs. 5), la charge en maltose, faite il est vrai en période de diarrhée, ne donnait qu'une hyperglycémie de 0,03 gr./l. la première fois, de 0,02 gr./l. la seconde fois . En période de transit normal la flèche d'hyperglycémie n'est encore que de 0,20 gr./l. et lorsqu'on ajoute au maltose 4 gr. d'Askenzyme (préparation à action maltasique) la glycémie monte de 0,40 gr./l. Mais il n'y a aucune intolérance au maltose puisque la prise de 30 à 40 gr. par jour de ce sucre durant plusieurs jours ne modifie pas les selles .

L'hyperglycémie après absorption de maltose était également très faible chez Danielle March... (obs. 1) : 0,10 gr./l. Refaite après 5 mois de transit intestinal normal, l'hyperglycémie reste encore modeste (0,30 gr./l.) et retardée (1 h.), très inférieure aux chiffres cités

par les auteurs étrangers chez les témoins normaux . Après adjonction de 2 gr. de maltase l'hyperglycémie n'est pas plus marquée (0,22 gr./l.) . Mais l'administration de 40 gr. de maltose par jour pendant 7 jours n'amène aucune perturbation des selles .

Enfin Martine O... (obs. 4) a également très bien toléré une surcharge quotidienne de 40 gr. de maltose pendant 8 jours .

Nous n'avons jamais découvert de maltose ni même de glucose dans les selles ou les urines de nos malades durant ces surcharges .

L'anomalie constatée de la courbe d'hyperglycémie au maltose correspond probablement à un retard de l'hydrolyse de ce sucre qui se fait très progressivement . On pourrait invoquer à l'origine de ce fait une altération de la muqueuse intestinale ou l'inhibition de l'activité maltasique en milieu très acide . Mais si l'on se reporte aux travaux de DAHLQUIST (11), on voit que l'activité maltasique est supportée par 4 enzymes :

- la maltase I a qui hydrolyse tout l'isomaltose et 50 % du maltose,
- la maltase I b qui hydrolyse tout le saccharose (c'est l'invertase) et 25 % du maltose,
- les maltases II et III qui hydrolysent le restant du maltose .

L'absence de maltase I a et de maltase I b, réduisant de 75 % l'activité maltasique intestinale, expliquerait parfaitement l'aspect des courbes d'hyperglycémie en même temps que l'impossibilité d'une véritable intolérance au maltose .

2.- L'hypothèse avancée par NORDIO (23) d'un déficit en amylase nous semblait intéressante, d'autant que nous avions eu l'impression d'améliorer partiellement les selles d'Odile Mu... (obs. 5), au début de son hospitalisation, par adjonction d'amylase à ses bouillies . Mais, outre que l'étude du suc duodénal faite par WEIJERS et par PRADER a montré une activité amylasique normale, α ou β amylase n'ont rien changé à la diarrhée provoquée par le tapioca chez Danielle March... (obs. 1) .

Nous avons fait plusieurs épreuves de charge en dextrines chez nos malades, avec les mêmes résultats que pour le maltose . Ainsi, chez Danielle

March... (obs. 1) on a, après charge en dextrines, une hyperglycémie de 0,15 gr./l. Si on associe aux dextrines (2 gr./kg.) 2 gr. d'amylase, l'hyperglycémie est de 0,26 gr./l. Enfin l'association de 2 gr. de maltase aux dextrines donne une hyperglycémie de 0,32 gr./l. Mais l'excellente tolérance d'une surcharge quotidienne de 40 gr. de dextrines pendant 8 jours, nous a fait rejeter l'hypothèse d'une intolérance aux dextrines .

De même Martine O... (obs. 4) a parfaitement toléré la même dose de dextrines pendant 8 jours sans aucune modification des selles .

3.- PRADER et AURICCHIO (2) après avoir, comme nous, éliminé les deux premières hypothèses, pensent pouvoir attribuer la diarrhée après absorption d'amidon à une intolérance à l'isomaltose .

L'isomaltose est un disaccharide formé de deux molécules de glucose unies par un pont en 1 - 6 α . C'est un isomère du maltose, dont les deux molécules sont unies en 1 - 4 α . Cet isomaltose est libéré par la dégradation de l'amylopectine sous l'action de l'amylase : alors que les chaînes latérales et la branche principale de l'amylopectine sont formées de maltose, l'endroit de la ramification est constitué par une molécule d'isomaltose .

A l'époque de ces travaux (1961) PRADER et AURICCHIO ne disposaient pas d'isomaltose . Mais ils eurent l'idée d'utiliser le Palatinose, produit de fermentation bactérienne du saccharose qu'on ne rencontre pas dans la nature . Il leur fut fourni par le Pr. WEIDENHAGEN (31) . Dans cet isomère du saccharose, le pont unissant les molécules de glucose et de fructose est situé en 1 - 6 α et non plus en 1 - 2 α . Cette liaison 1 - 6 α , identique à celle de l'isomaltose, laissait présumer que les deux disaccharides devaient être hydrolysés par le même système enzymatique . DAHLQUIST (11) venait de montrer par ses expériences d'inactivation par la chaleur qu'il existe sur les extraits de muqueuse intestinale humaine une activité palatinasique certaine qui suit fidèlement l'activité isomaltasique . Il en conclut que, chez l'homme tout au moins, l'activité palatinasique est exercée par l'isomaltase ou maltase I a .

PRADER (1, 2) a utilisé le Palatinose à la dose de 50 gr. par m² de surface corporelle .

Chez 6 témoins de 18 mois à 36 ans il note une hyperglycémie de 0,13 à 0,45 gr./l. (à la glucose -oxydase) . Les selles restaient normales et ne contenaient aucun sucre .

Par contre chez 3 de ses malades (les deux autres ne furent pas testés), il n'y eut aucune hyperglycémie et survint une diarrhée acide, riche en acide lactique et en palatinose .

Chez deux sujets de 12 et 32 ans qui avaient des antécédents de diarrhée chronique dans leur première enfance mais avaient maintenant une épreuve de charge en saccharose normale, la charge en palatinose fut également normale . Mais chez un autre adulte âgé de 32 ans, père de deux des malades, alors que la tolérance au saccharose était normale, le palatinose déclenche une diarrhée acide et riche en sucre .

En 1962, WEIDENHAGEN a pu fabriquer pour PRADER 5 gr. d'isomaltose pur . Cette petite quantité servira à caractériser la migration chromatographique de l'isomaltose .

Avec l'aide de DAHLQUIST (1), PRADER prépare par hydrolyse enzymatique du dextran une mixture qu'il appelle 1 - 6 α - oligosaccharide, mélange d'isomaltose et d'isomaltotriose . Du reste DAHLQUIST précise sur broyat de muqueuse intestinale humaine que les activités isomaltasiques et 1 - 6 α - oligosaccharidasique sont identiques .

Le test est donc pratiqué chez des témoins et chez 4 des 5 malades précédemment rapportés par PRADER et AURICCHIO, à la dose de 50 gr. par m² de la mixture en solution à 15 ‰ dans l'eau .

- Chez les témoins l'hyperglycémie après ingestion d'1 - 6 α oligosaccharide est entre 0,38 et 0,79 gr./l. dans la première heure . Les selles sont normales, de pH neutre, ne contenant ni sucre ni acide lactique .

- Chez les malades la courbe glycémique est toujours plate, les selles rapidement émises sont liquides, très acides, très riches en acide lactique, contenant de grandes quantités de glucose et surtout d'isomaltose .

- Chez le père de deux des malades qui conservait un test au palatinose pathologique malgré une épreuve au saccharose normale, la charge en 1 - 6 ~~de~~ oligosaccharide est également normale . PRADER et DAHLQUIST pensent donc que cet homme a une activité isomaltasique intestinale subnormale, suffisante pour hydrolyser isomaltose et amidon alimentaire, mais insuffisante pour utiliser la grande quantité de palatinose administrée ; l'activité palatinasique, si elle est très parallèle à l'activité isomaltasique, n'en représente cependant que 25 à 30 % (DAHLQUIST) .

Grâce à l'amabilité du Pr. WEIDENHAGEN, nous avons pu étudier l'hydrolyse du palatinose chez nos malades .

Nous avons d'abord voulu vérifier que les maltases Ia et Ib étaient bien deux systèmes enzymatiques différents, ce qui semblait déjà probable devant la dissociation des effets d'une charge en saccharose et en palatinose chez un sujet de PRADER .

- in vitro, un mélange d'invertase purifiée et de palatinose ne donne lieu à aucune hydrolyse,
- in vivo, nous avons administré à Jacques Mar... et Odile Mu... (obs. 3 et 5) d'abord 3 gr. d'invertase, puis 10 minutes plus tard, un mélange de 25 gr. de palatinose et de 3 gr. d'invertase . La diarrhée fut identique à ce qu'elle fut avec le palatinose seul .

Nous avons administré le palatinose à 7 témoins, tous âgés de moins de 1 an, donc plus jeunes que les témoins de PRADER, à la dose de 2 gr. par kg. :

- dans tous les cas les urines contenaient du palatinose,
- un seul de ces témoins eut une diarrhée acide riche en palatinose, mais il avait eu une petite diarrhée à colibacilles,
- les 6 autres témoins gardèrent des selles normales dépourvues de tout sucre,
- dans aucun des cas, nous n'avons obtenu d'hyperglycémie supérieure à 0,10 gr./l. Ceci semblait en contradiction avec les premières constatations de PRADER . Mais dans une étude ultérieure (1) cet auteur reconnaît que le palatinose ne donne chez les sujets normaux

qu'une hyperglycémie discrète ou nulle, l'explication en étant sans doute dans cette constatation de DAHLQUIST d'une activité palatinasique égale seulement à 25 à 30 % de l'activité isomaltasique .

Nous avons fait 6 tests au palatinose chez nos malades . Les résultats en sont résumés dans le tableau suivant :

- comme chez les témoins il n'y eut aucune hyperglycémie notable,
- seule, Solange March... (obs. 2) n'avait pas de palatinose dans l'urine,
- en dehors de Solange qui garda des selles normales dépourvues de palatinose, mais que son âge nous oblige à classer séparément, tous nos malades eurent une poussée de diarrhée précoce, acide, riche en acide lactique, contenant dans tous ces cas de grandes quantités de palatinose .

De toutes ces études il semble donc bien ressortir qu'en dehors de l'intolérance au saccharose, existe chez tous les malades ainsi étudiés une intolérance à l'isomaltose, c'est-à-dire une absence conjointe d'activité des maltases Ia et Ib .

Est-ce là l'explication de l'intolérance aux amidons ? Nous n'en sommes pas convaincus . En effet :

- L'isomaltose ne représente qu'une petite fraction des produits de dégradation des amidons, probablement moins de 5 %, et nous sommes bien loin des doses utilisées par PRADER (1) .
- Un test au palatinose ou à l'1 - 6 ~~α~~ oligosaccharide a été trouvé très anormal chez des enfants n'ayant jamais eu d'intolérance clinique aux amidons, aussi bien parmi les cas de PRADER que parmi les nôtres .
- Surtout nos observations ne cadrent pas avec l'hypothèse d'un déficit enzymatique permanent .

4.- L'intolérance aux amidons, chez nos trois malades qui en étaient atteints, a évolué d'une façon très stéréotypée :

- d'abord, tout de suite après la suppression du saccharose, intolérance à tous les amidons, même à faibles doses,

Nom	Age	Hyperglycémie (G.O.)	Selles (consistance)	Acide lactique	pH	Palatine dans les selles	Palatine urines
<u>Témoins</u>							
Dat...	6 mois	0,20 gr./l.	Normales	-	7	-	+
HO...	11 mois	0	Normales	-	7	0	++
Men...	12 mois	0	Normales	-	7,5	0	++
Sylv...	7 mois	0	Normales	-	9	glucose	+
Dai...	8 mois	0,10 gr./l.	liquides (diarrhée à colibacilles)	-	4	+++	+
Kin...	11 mois	0,11 gr./l.	Normales	0,09 mg./g.	7	0	+
Kin...	13 mois	0,05 "	Normales	0,60 mg./g.	6,5	0	+
<u>Malades</u>							
Mar. Danielle	18 mois	0	liquides	-	5	+	+
Mar. Danielle	20 mois	0,15 gr./l.	liquides	5,76 mg./g.	4,5	++	++
Mar. Solange	6 ans 1/2	0,03 gr./l.	normales	0,06 mg./g.	6,5	0	0
O... Martine	10 mois	0	liquides	-	5	++	++
M... Jacques	30 mois	0,13 gr./l.	liquides	10,8 mg./g.	4	+++	?
Mu... Odile	15 mois	0,01 gr./l.	liquides	1,73 mg./g.	5	+++	++

TEST AU PALATINOSE (Dose : 2 gr./kg.)

- puis, 2 ou 3 mois après la suppression du saccharose, bonne tolérance pour le riz, le blé, le maïs, la pomme de terre, mais persistance d'une intolérance absolue et brutale pour le tapioca,
- enfin, au bout de 6 mois, guérison complète de cette intolérance au tapioca .

Nos observations deviennent incompréhensibles si on admet que la diarrhée après absorption d'amidon est dûe uniquement à l'isomaltose .

C'est pourquoi nous pensons que le problème est tout autre . L'intolérance aux amidons nous semble un épiphénomène en rapport avec les modifications de la flore intestinale, l'inhibition de l'activité des diverses enzymes en milieu très acide, les altérations lentement réversibles de la muqueuse intestinale entraînant un trouble de la sécrétion enzymatique ou de l'absorption . L'observation de LAMY et FREZAL (8, 20) dont nous avons déjà longuement parlé est à ce point de vue très intéressante, puisqu'elle associe à l'intolérance au saccharose un syndrome de malabsorption avec des altérations considérables de la muqueuse intestinale persistant 3 mois après suppression du gluten, mais guérissant totalement 2 mois après institution d'un régime sans saccharose . De même la constatation par POLONOVSKI (21) d'un test de SCHWACHMAN négatif à plusieurs reprises, l'activité trypsique redevenant normale après alcalinisation des selles, est très révélatrice du rôle que peut jouer la modification profonde du milieu intestinal .

L'hypothèse d'une insuffisance enzymatique transitoire à titre d'épiphénomène au cours d'une agression de la muqueuse intestinale ne nous semble d'ailleurs pas une idée neuve . Nous parlerons plus loin des intolérances aux glucides secondaires aux diarrhées aiguës bactériennes . On connaît aussi des intolérances au gluten secondaires à des malformations intestinales (GRENET et LESTRADET (17), SCHWACHMAN) disparaissant en plusieurs mois après levée de l'obstacle .

Un processus semblable entravant la dégradation de l'amidon n'est donc pas impensable . Bien entendu, dans ce contexte, l'absence d'activité isomaltasique et la réduction des trois quarts de l'activité maltasique peut jouer un rôle important . C'est peut-être par l'intermédiaire d'une richesse particulière en isomaltose qu'intervient la si spectaculaire intolérance au tapioca . Ceci n'est qu'une hypothèse que notre ignorance totale de la structure exacte des amidons nous empêche de vérifier .

VI.- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Si le tableau de l'intolérance au saccharose est en général suffisamment explicite pour qu'on l'évoque d'emblée, il n'en reste pas moins qu'un certain nombre d'affections voisines doivent être soigneusement discutées sous peine de commettre des erreurs grossières .

- 1.- L'intolérance au lactose a été décrite avant l'intolérance au saccharose par POLONOVSKI en 1955, par DURAND en 1958, par HOLZEL en 1959, puis par JEUNE en 1960 .

Mais toutes les observations publiées sous ce titre (nous en avons retrouvé 12) frappent par leur polymorphisme, leur caractère disparate, leur imprécision . De plus, les premières observations étaient orientées vers la méliturie, et il existe très peu d'études de l'hydrolyse intestinale du lactose . On sait d'autre part le peu de valeur pratique d'une méliturie chez un sujet diarrhéique ; le lactose est absorbé par la muqueuse intestinale irritée, et rejeté dans les urines sans aucune transformation, se comportant comme une substance étrangère sans seuil rénal .

Si on recherche, comme il est logique, un parallélisme entre les intolérances au lactose et au saccharose, seules peuvent être retenues les 2 observations de HOLZEL et peut-être celle de J.G. BERNARD .

Essayons tout de même de dresser un tableau de la maladie :

- le début est toujours précoce, au plus tard à 2 mois, en général dans la

première semaine, ce qui est logique puisque tous les laits, y compris le lait maternel, contiennent de fortes concentrations de lactose,

- la diarrhée est habituelle, abondante, grumeleuse, mais ses caractères n'ont jamais été bien précisés . On n'a aucun renseignement sur leur odeur, leur pH, leur contenu en acide lactique . Dans les rares cas où on a recherché leur présence, il n'y avait aucun sucre dans les selles . Seules deux observations signalent une absence de diarrhée : il existait une sténose du pylore associée, sans qu'on sache quel rapport établir entre ces deux affections (DARLING, INALL) .
- les vomissements, si rares dans l'intolérance au saccharose sont ici quasi-constants, dominant souvent le tableau clinique . Ils ne manquaient que dans les observations de HOLZEL et de BERNARD .
- quant à l'appétit, il peut être conservé, souvent au contraire très diminué, contrastant avec l'habituelle voracité des intolérances au saccharose .
- les signes urinaires ont presque toujours été mis au premier plan : c'est une méliturie, absente seulement dans les cas de HOLZEL, faite d'une prédominance de lactose, mais associée en règle à du glucose ou du saccharose . Il existe souvent une hyper-aminoacidurie, une acidose rénale, une albuminurie légère .

L'épreuve de charge au lactose n'a pas toujours été faite . Elle nous semble pourtant avoir une importance primordiale pour affirmer l'absence d'hydrolyse intestinale du lactose . Dans 3 observations elle est faite (HOLZEL, J.G. BERNARD) alors que la charge en glucose et en galactose est normale . Mais les selles n'ont jamais été étudiées au cours de ces épreuves . Dans les autres observations où la charge en lactose fut pratiquée, elle entraînait une hyperglycémie normale (POLONOVSKI, DURAND, DARLING, FOIS), ce qui laisse planer un doute sur la réalité du trouble enzymatique intestinal . Dans le cas de JEUNE le contenu intestinal prélevé post-mortem hydrolysait totalement le lactose .

Le régime sans lait n'a nettement amélioré que les malades de HOLZEL . Dans les autres cas on ne notait qu'une légère amélioration ou un échec complet . Le pronostic est d'ailleurs redoutable : 5 de ces enfants sont morts rapidement .

Tout ceci laisse planer un doute sérieux sur les observations de la littérature . S'il est très probable que l'intolérance au lactose par défaut d'hydrolyse intestinale existe bien, nous ne sommes pas encore en mesure d'en dresser un tableau clinique et biologique exact .

2.- L'intolérance aux sucres à transit intestinal actif est un nouveau chapitre passionnant ouvert par les deux observations de Claude POLONOVSKI (21) et une de LINDQUIST (22) .

Le début est très précoce, le méconium lui-même pouvant être liquide .

C'est une diarrhée au long cours émaillée de poussées aiguës avec fièvre irrégulière, les caractères des selles étant à tous points de vue ceux des intolérances au saccharose .

La méliturie est inconstante, faite de glucose, de lactose, de galactose . Il existait parfois une hyperaminoacidurie et une albuminurie cédant à la suppression du lactose . Il n'y avait pas de vomissement, et la voracité était frappante .

L'originalité réside dans les résultats des épreuves de charge et des régimes d'essai :

- glucose, maltose, lactose et galactose ne donnent aucune hyperglycémie et déclenchent une diarrhée acide, riche en sucres et une méliturie variable .
- Le saccharose donné seul est mieux toléré . Mais il n'y a aucune hyperglycémie par la glucose-oxydase et une hyperglycémie franche par la méthode de Nelson-Somogyi, ce qui traduit une bonne absorption du fructose .
- Par contre, l'épreuve de charge au saccharose avec adjonction d'invertase est très mal tolérée avec forte diarrhée riche en sucres (saccharose, glucose, fructose) et il n'y a d'hyperglycémie avec aucune des deux méthodes .
- Comme on pouvait le prévoir, seul le fructose était bien absorbé . Encore ceci n'est-il pas absolu, POLONOVSKI signalant la diarrhée provoquée par un régime riche en topinambours (inuline, polymère du fructose) .

L'étude des régimes d'épreuve a confirmé ces faits : intolérance au lait due au lactose car les graisses du lait, la caséine, les autres protéines

données seules sont bien tolérées ; meilleure tolérance de l'amidon que du glucose, car ce dernier est libéré lentement au cours de la digestion ; carotte, banane et pomme sont assez bien supportées car elles contiennent surtout fructose et saccharose .

Dans tous les cas les auteurs remarquent dans les selles le contraste entre la richesse en glucose et la pauvreté en saccharose et en fructose, témoin d'une hydrolyse normale . POLONOVSKI conclut à un trouble du transfert actif à travers la muqueuse intestinale des sucres aldéhydiques, seul échappant à cette perturbation le fructose, sucre cétonique, qui est absorbé passivement .

La lésion enzymatique de cette nouvelle entité reste inconnue .

3.- L'intolérance au Maltose, que WEIJERS (33) pensait trouver à l'origine de l'intolérance aux amidons de son premier malade, semble très improbable si on admet les conclusions de DAHLQUIST (11) . De même l'intolérance à l'iso-maltose n'a jamais été démontrée en dehors de l'intolérance au saccharose .

4.- La maladie coeliaque est en principe bien différente : début plus tardif, ballonnement abdominal très important, irritabilité et agressivité, et les selles très abondantes sont plus pâteuses que franchement diarrhéiques, avec un pH voisin de la neutralité . Mais en pratique le problème peut être plus difficile :

- soit qu'une véritable intolérance au gluten vienne se surajouter à l'intolérance au saccharose et lui imprimer sa note particulière comme dans l'observation de REY, LAMY et FREZAL (8, 20, 27) .
- soit que la maladie coeliaque évolue comme une diarrhée chronique de fermentation comme dans l'observation suivante :

Benjamin B... est hospitalisé pour la première fois dans le service du Dr. WEILL à l'âge de 1 mois pour un épisode de diarrhée aiguë qui guérit par un traitement banal . Mais à partir de cette date les épisodes diarrhéiques vont se succéder sans interruption . A l'âge de 1 an le diagnostic de maladie coeliaque est soulevé dans un service de Pédiatrie parisien, mais l'effet du régime sans gluten étant jugé insuffisamment probant cette idée est abandonnée . Le malade est revu dans le service du

Dr. WEILL à l'âge de 2 ans . En régime normal les selles sont constamment acides, avec un pH autour de 5, contenant plusieurs mgr. d'acide lactique par gr. de selle . Une épreuve de charge en saccharose entraîne une diarrhée brutale contenant 4,6 mgr. d'acide lactique par gramme, soit 1.350 mgr. par 24 heures . Il n'y a aucune hyperglycémie .

Mais les hyperglycémies au glucose, au glucose + fructose, au saccharose + invertase sont également insuffisantes, il existe une stéatorrhée massive, une xylosurie basse (6,2 %) et une montée importante de la glutamine après charge en gliadine .

5.- La mucoviscidose ne devrait pas non plus prêter à confusion . Pourtant les formes digestives pures peuvent être de diagnostic délicat comme dans l'observation suivante :

Véronique F... est hospitalisée dans le service du Dr. KAPLAN à l'âge de 21 mois pour une diarrhée chronique ayant débuté à l'âge de 1 mois et ayant nécessité à 4 mois une réhydratation par voie veineuse . Les selles sont abondantes (200 gr.), acides (pH 5), contenant entre 7 et 10 mgr. d'acide lactique par gramme de selle fraîche, soit 1000 à 2000 mgr. par 24 heures . La charge en saccharose donne une hyperglycémie insuffisante (0,20 gr./l.), mais l'adjonction d'invertase n'en modifie pas les résultats . Le diagnostic de mucoviscidose est posé par l'absence d'activité trypsique des selles, l'iodurie provoquée très faible (3 % de la dose ingérée), l'augmentation de la concentration en chlore de la sueur (130 et 140 m Eq) . La suppression de l'amidon du régime fait redescendre l'acide lactique des selles au-dessous de 200 mgr. par 24 heures malgré l'augmentation de la ration de saccharose .

6.- La dyspepsie des farineux est facile à reconnaître . S'il s'agit bien d'une diarrhée de fermentation, son début est tardif, l'apport alimentaire d'amidon souvent, mais non toujours, excessif, et la diarrhée cesse par la réduction de la ration d'amidon .

7.- L'intolérance au lait pose des problèmes plus difficiles, car elle débute dans les premiers mois . Mais il ne s'agit pas d'une diarrhée acide . Deux ordres de mécanismes peuvent se rencontrer :

- allergie aux protéines du lait, au cours de laquelle il y aurait une forte éosinophilie dans le sang et le mucus des selles, des tests cutanés au lait positifs, et des antécédents familiaux allergiques . La guérison de la diarrhée par la suppression du lait, la reprise dès sa réintroduction permettent de soulever ce diagnostic .

- l'intolérance à l'une des fractions protéiques du lait a pu être démontrée par DAVIDSON : un nourrisson de 5 semaines était atteint de diarrhée prolongée avec stéatorrhée massive . La suppression du lait fait cesser la diarrhée, la guérison se maintenant malgré la réintroduction du gluten, de la caséine, de la lactalbumine . L'adjonction de 8 mgr. de (1) lactoglobuline fait réapparaître la diarrhée .

C'est à notre connaissance, la seule observation indiscutable d'intolérance aux protéines du lait .

8.- Des cas de diarrhée chronique sévère à début très précoce ont été rapportés au cours des agamma globulinémies, en particulier en France par BERHEIM et JULIEN-MARIE .

Là non plus il ne s'agit pas d'une diarrhée de fermentation .

9.- Une étude coprologique éliminera une parasitose intestinale : rarement amibiase, souvent lambliaze, parfois même trichomonase . Ces parasitoses peuvent entraîner une diarrhée chronique qui doit guérir rapidement par le traitement spécifique .

10.- Les diarrhées aiguës microbiennes ne posent pas le plus souvent de grand problème diagnostic car elles guérissent rapidement . Il est cependant intéressant de souligner leur richesse fréquente, mais transitoire, en acide lactique, prouvant ainsi l'absence totale de spécificité de cette recherche .

Il s'agit là d'une notion maintenant bien connue . ZITTOUN (36) a bien montré dans sa thèse chez 14 nourrissons atteints de diarrhée aiguë pour la majorité à colibacilles pathogènes que l'élimination de l'acide lactique dans les selles dépassait souvent 1000 mgr. par jour .

Une étude précise a été poursuivie par CORTESI et CEVINI (9, 10) . Chez 9 enfants de 1 à 18 mois atteints de gastroentérite aiguë et dont l'alimentation ne comporte que le seul glucose, ces auteurs trouvent une élimina-

tion d'acide lactique située entre 1.063 et 3.979 mgr. par jour, avec une moyenne de 2.209 mgr. Il n'y a aucun rapport entre la quantité d'acide lactique excrétée et l'état clinique de l'enfant d'une part, la quantité de glucose ingérée d'autre part. Par contre, comme nous le signalions plus haut, il existe un parallélisme étroit entre l'excrétion d'acide lactique et le volume des selles, permettant dans ces cas de ne tenir compte que de la concentration de l'acide lactique par gramme de selle et non plus de son élimination quotidienne.

Dans deux observations où des dosages ont pu être faits après guérison, l'acide lactique disparaît très vite : il passe de 3.419 mgr. à 50 mgr. par jour dans un cas, de 3.979 mgr. à 222 mgr. par jour dans l'autre.

Au cours d'une seconde étude des auteurs italiens, 10 enfants de 4 à 11 mois, sont réhydratés sans aucun apport de glucides, soit entièrement par voie veineuse, soit per os avec la solution de Darrow. Dans 5 cas l'acide lactique n'est pas décelable, dans les 5 autres cas la quantité excrétée est très faible, en moyenne 56 mgr. par jour, inférieure aux quantités trouvées chez le sujet normal.

Nous avons pu faire les mêmes constatations dans un grand nombre de cas de diarrhée aigüe à colibacilles. Par contre, dans d'autres épisodes diarrhéiques où la coproculture restait négative et où le contexte clinique permettait de soupçonner une origine virale, la quantité d'acide lactique excrétée par 24 heures était normale.

On peut en conclure que cette modification des selles est due à l'action d'un germe pathogène (surtout colibacille, dont le pouvoir de fermentation des glucides est bien connu, particulièrement sur le saccharose) (36) sur une grande quantité de glucides non absorbés.

Cette malabsorption transitoire des sucres simples ou composés est elle-même due aux modifications de la muqueuse intestinale lésée par l'agression bactérienne, à l'hyperpéristaltisme et à l'acidité même du milieu intestinal formant ainsi un véritable cercle vicieux que vient briser la disparition du colibacille responsable et la suppression des glucides du régime.

Le problème devient plus délicat lorsque les troubles engendrés par l'infection bactérienne se prolongent pendant plusieurs semaines malgré la dispari-

tion du germe causal, entraînant une intolérance alimentaire plus ou moins importante qui peut revêtir tous les caractères cliniques et coprologiques de l'intolérance au saccharose . La réduction de la ration glucidique, et en particulier la suppression du saccharose, raccourcit l'évolution . La réintroduction ultérieure d'un régime normal est bien supportée, cette épreuve du régime constituant un caractère différentiel fondamental .

Le problème de ces "entérites post-infectieuses" avait déjà été soulevé par WEIJERS (34) qui pensait que l'agression bactérienne de la muqueuse intestinale devait provoquer un défaut de sécrétion des disaccharidases, donc un défaut d'hydrolyse du saccharose et du lactose et une augmentation des fermentations dans la région iléo-coecale . Il est cependant probable que se surajoute à ce défaut d'hydrolyse un trouble de l'absorption intestinale . L'observation de Soraya nous semble à cet égard très intéressante :

Cette enfant s'était bien développée pendant le premier mois de sa vie alors qu'elle était au sein . A l'âge de 1 mois elle est sevrée et nourrie au lait Gallia . Une diarrhée sévère commence aussitôt qui oblige à une perfusion veineuse durant 8 jours (Service du Pr. LELONG) . On découvre alors un colibacille 55B5 que le traitement fait disparaître des selles, mais la réalimentation est marquée par une rechute due cette fois à un colibacille 111 B4 .

Soraya est rendue à sa famille à l'âge de 2 mois . Les selles restent toujours anormales par leur fréquence et leur consistance .

Une reprise plus brutale de la diarrhée entraîne à 3 mois une nouvelle hospitalisation (service du Dr. KAPLAN) . La soupe de carotte et les antibiotiques intestinaux ayant rétabli un transit normal, on réalimente la malade avec des quantités progressivement croissantes de lait Gallia dilué dans la soupe de carotte . La diarrhée recommence si brutalement qu'elle oblige à une nouvelle perfusion veineuse .

Soupçonnant une intolérance au saccharose, d'autant que les selles gardent en permanence un pH à 4, nous réalimentons Soraya au lait Gloria, sans saccharose . Le résultat est catastrophique, et une nouvelle perfusion veineuse doit être installée . C'est alors qu'un colibacille 55B5 est de nouveau découvert dans les selles . Un traitement antibiotique énergique met rapidement fin à cette rechute .

Le transit étant normal depuis 10 jours, divers tests sont pratiqués :

- une surcharge au saccharose, qui ne provoque aucune diarrhée, laisse les selles à un pH de 6,5, mais n'entraîne aucune hyperglycémie (0,07 gr./l.) .
Il n'y a pas de saccharose dans les selles .
- l'épreuve est refaite avec adjonction de 2 gr. d'invertase : l'hyperglycémie est encore nulle (0,04 gr./l.) .

On s'oriente donc vers un syndrome de malabsorption et l'enfant est remise à un régime normalement sucré qui est parfaitement toléré . Un test de la sueur est normal (15 m Eq. de chlore par litre), de même qu'un test à la gliadine . Mais il existe une stéatorrhée importante (6,60 gr. de graisses totales, avec 79 % de savons pour 62 gr. de selles), et le test au xylose, fait à 3 reprises et prolongé sur 8 heures ne montre qu'une élimination de 2,6 % la première fois, 2,8 % la seconde, 5 % la dernière fois . La courbe de poids est remarquable (1400 gr. en 6 semaines), les selles se modifient et de blanches et collantes deviennent normalement jaunes et moulées .

Parallèlement la stéatorrhée disparaît : 3,95 gr./jour puis 1,82 gr.

Revue à plusieurs reprises Soraya est maintenant en parfaite santé .

VII.- ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous possédons très peu de renseignements quant à l'anatomie pathologique des intolérances au saccharose . A notre connaissance une seule biopsie duodénale a été faite par LAMY et FREZAL et reproduite dans la thèse de JOS (20) . Dans la première biopsie faite 3 mois après suppression du gluten mais alors que l'apport de saccharose était conservé, l'épithélium des villosités est normal mais ces villosités sont très courtes par elles-mêmes, apparemment agglutinées, mais bien dessinées, de largeur normale, avec une couche des glandes de Lieberkühn d'épaisseur suffisante .

Refaite après 2 mois de régime sans saccharose, la biopsie duodénale montre une muqueuse maintenant transformée, redevenue normale .

Cette très intéressante observation suggère que ces anomalies de la muqueuse intestinale n'étaient dues qu'au saccharose alors qu'une partie importante de la symptomatologie était en rapport avec une intolérance secondaire au gluten .

Nous possédons deux documents anatomiques d'intolérance au lactose : si DURAND parle, sans plus de précision, d'"entérite atrophiante", JEUNE ne découvre aucune anomalie majeure de la muqueuse jéjuno-iléale .

Répetons-le, il nous semble que ce soit dans les anomalies mineures de la muqueuse intestinale autant que dans les perturbations de la flore bactérienne et du milieu intestinal que réside l'explication des intolérances temporaires aux amidons .

VIII.- LE TRAITEMENT

Le traitement de l'intolérance au saccharose est simple une fois le diagnostic soupçonné . Il suffira de supprimer totalement le saccharose et les amidons, la ration glucidique étant fournie par le lactose du lait et un apport de glucose ou de fructose .

On aura soin également d'éviter toute prescription médicamenteuse, spécialisée ou magistrale, contenant du saccharose .

Chez le nourrisson on utilisera le lait maternel, ou un des laits condensé ou en poudre non saccharosés demi-écrémés ou entiers que nous avons déjà énumérés . Nous n'avons observé aucun inconvénient à apporter un régime à prédominance de protides et de lipides (250 à 300 gr. de viande mixée, 1 à 3 jaunes d'oeuf, beurre et huile d'olive) mélangé et réparti dans du lait pasteurisé additionné de glucose ou, avec prudence de dextrine maltose .

Lorsque la diarrhée est guérie depuis plusieurs semaines on pourra réintroduire les amidons en commençant par les mieux tolérés : riz, maïs et pomme de terre, en n'amenant que très tardivement blé et surtout tapioca . On diminuera parallèlement l'apport protidique .

Le transit intestinal étant complètement rétabli, deux attitudes peuvent se concevoir :

- soit poursuivre pendant toute la première enfance un régime sans saccharose, ce qui ne pose que peu de problèmes pratiques lorsque le milieu social s'y prête,

- soit donner une alimentation normale, chaque repas étant additionné d'une préparation d'invertase qu'on mélange aux aliments les plus sucrés en veillant seulement à ce qu'ils ne soient pas trop chauds .

Nous avons utilisé l'invertase fournie par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, aux doses de 1 gr. par repas . Il est probable que dans bien des cas des doses de 0,50 gr. ou même 0,25 gr. par repas suffiraient . Un tel traitement est d'un prix de revient très modeste .

C'est cette méthode que nous avons utilisée avec d'excellents résultats chez Odile Mu... (obs. 5) . Nous nous sommes heurtés chez Martine O... et Jacques Mar... (obs. 3 et 4) à un obstacle inattendu et intéressant à souligner : leur refus absolu de tout aliment contenant du saccharose .

IX.- PRONOSTIC

L'avenir des intolérances au saccharose est encore imprécis . Si l'on en croit PRADER (2, 26), la maladie guérirait spontanément dans la seconde enfance, soit par maturation retardée d'un système enzymatique normal, soit par une suppléance de l'invertase définitivement absente par la flore intestinale saccharolytique .

PRADER et AURICCHIO, étudiant les familles de leurs malades, découvrent 4 personnes ayant souffert dans leur enfance de diarrhée chronique . Ces 4 sujets, âgés de 11 à 32 ans, n'ont plus aucun trouble clinique . Chez tous la courbe d'hyperglycémie au saccharose est maintenant normale et l'épreuve ne provoque aucune diarrhée .

La charge en palatinose a été faite 3 fois : deux fois elle est normale, une fois, chez un adulte de 32 ans, elle entraîne une diarrhée acide . Le test à l'1 - 6 α oligosaccharide était normal chez cet homme .

Nous avons pu étudier Solange March... (obs. 2) âgée de près de 7 ans . Les troubles sont maintenant mineurs . Mais à l'inverse de l'observation de PRADER ci-dessus citée, la charge en saccharose reste très pathologique alors que le test au palatinose est normal, si l'on ne tient pas compte de l'absence d'hyperglycémie .

Nous pensons donc comme PRADER que les troubles cliniques s'atténuent au-delà de 3 ou 4 ans, mais nous ne savons pas quelle est habituellement l'évolution des épreuves biologiques .

Si l'on admet le parallélisme des intolérances au lactose et au saccharose, rappelons l'observation que nous avons rapportée avec J.G. BERNARD (4) d'un sujet de 20 ans ayant encore de fréquents épisodes diarrhéiques et un tableau biologique complet d'intolérance au lactose .

X - ASPECTS GENETIQUES

Si les observations de la littérature semblaient donner une nette prédominance de garçons (16 garçons et 5 filles) nous trouvons pour notre part 5 filles et 1 garçon . L'influence du sexe ne nous paraît donc pas probable .

Le caractère familial est certain . Les cinq malades de PRADER se répartissent en trois familles :

- dans la première : le frère et la soeur sont atteints, le père et un cousin ayant des antécédents probables,
- la seconde famille comprend deux frères atteints, le père et un cousin ayant eu une diarrhée chronique maintenant guérie,
- le cinquième cas est isolé .

Le troisième malade de WEIJERS a une soeur de 13 ans porteuse du même défaut enzymatique mais elle n'avait pas de diarrhée car elle ne prenait pratiquement pas de saccharose (33) .

Dans l'observation de JENSEN, malheureusement très succincte, les 3 enfants (des garçons) et la mère étaient atteints (19, 37) .

Les observations de CHAPTAL et JEAN (7) enfin concernent un frère et une soeur .

Nos cas comportent également une incidence familiale :

- les deux soeurs Mu... (obs. 5) sont atteintes, la première si sévèrement qu'elle est décédée à l'âge de 3 mois . Un troisième enfant de sexe masculin né récemment est indemne .
- les deux soeurs March... (obs. 1 et 2) sont également atteintes, alors que l'aînée de la famille ~~est normale~~ . Le père a fait récemment des convulsions hypoglycémiques que les épreuves biologiques semblent attribuer à un trouble de l'absorption intestinale du glucose .
- Jacques Mar... (obs. 3) est le 3ème enfant, mais le seul atteint,
- Martine O... (obs. 4) est le seul enfant .

Dans aucune de nos familles les parents ne sont atteints . On ne retrouve du reste cette atteinte des générations précédentes que dans les observations de PRADER, sur 5 générations dans une famille, sur 3 générations dans l'autre, et dans l'observation de JENSEN .

Il n'y avait de consanguinité des parents que dans le cas de LELONG et ALAGILLE (Thèse de CLEMENT, 8) .

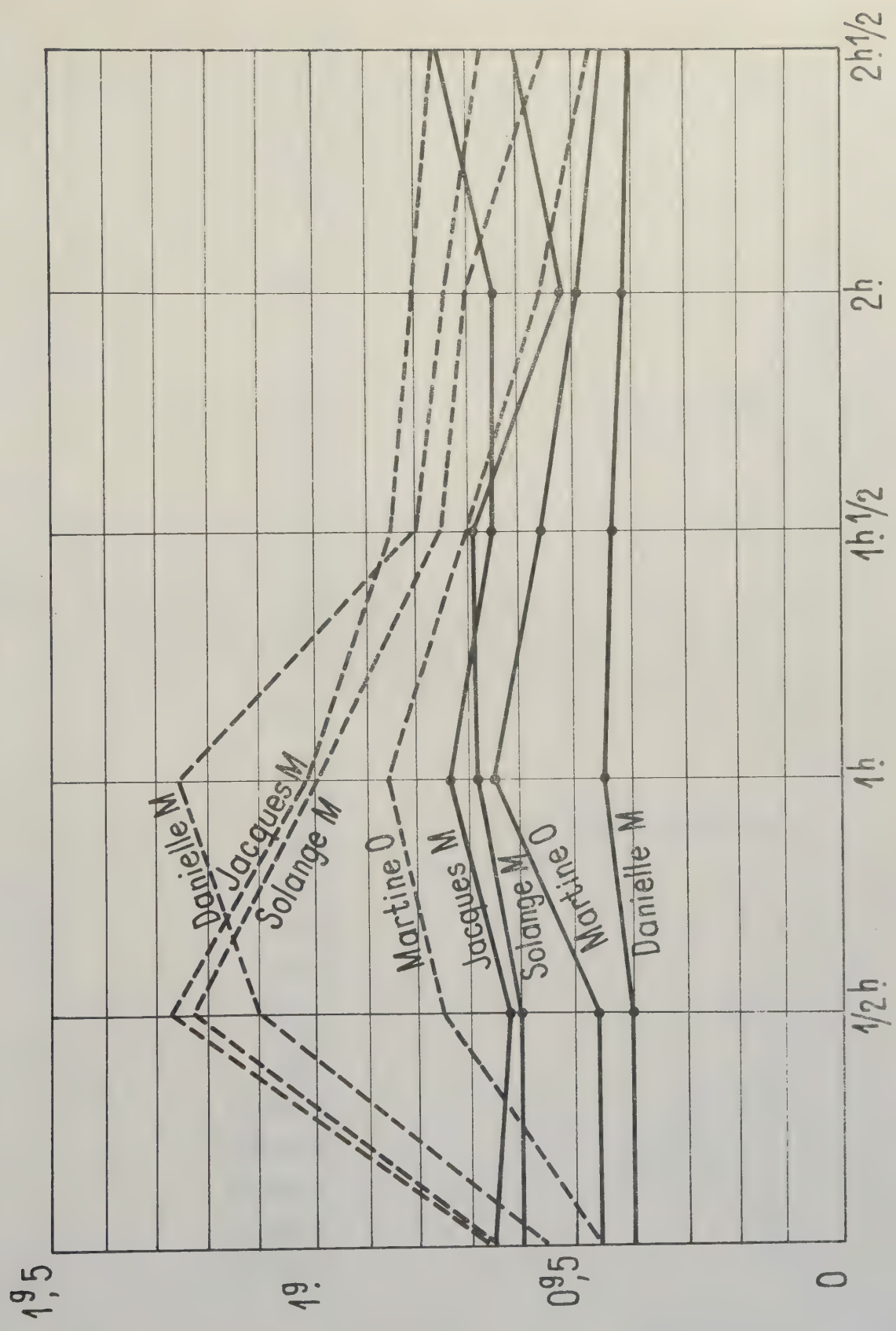
Donc si PRADER, sur l'histoire familiale probable, peut parler d'hérédité dominante, nous avons plutôt l'impression avec LAMY et FREZAL, mais sans rien pouvoir affirmer, d'une hérédité autosomique récessive .

Auteur	Sexe	Début	Saccharose selles urines	
WEIJERS 1960	F	5 mois lait artifi- ciel		traces
	M	6 mois au sevrage		traces
	M	premières semaines		traces
PRADER ET AURICCHIO 1961-63	M	?	++	+
	F	?	++	+
	M	?	?	+
	M	?	++	+
	M	?	++	+
NORDIO 1961	M	naissance	++	?
DELAITRE 1961	M	3 semaines au sevrage	?	+
GRENET ET LESTRADET 1962	F	dès la nais- sance	+ inct.	+
BACH 1962	M	dès la nais- sance	+ inct.	0
LAMY, REY, FREZAL 1962	M	dès la naissance	0 (glu+fru)	0
LELONG, ALAGILLE (thèse Clé- ment) 1962	M	dès la naissance	++	+
PENA 1962	M	6 semaines au sevrage	?	?
CHAPTAL 1962	F	15 jours au sevrage	?	?
	M	15 jours au sevrage	?	?
JENSEN 1962	M	naissance	+	+
	M	naissance	+	+
	M	6 semaines au sevrage	+	+

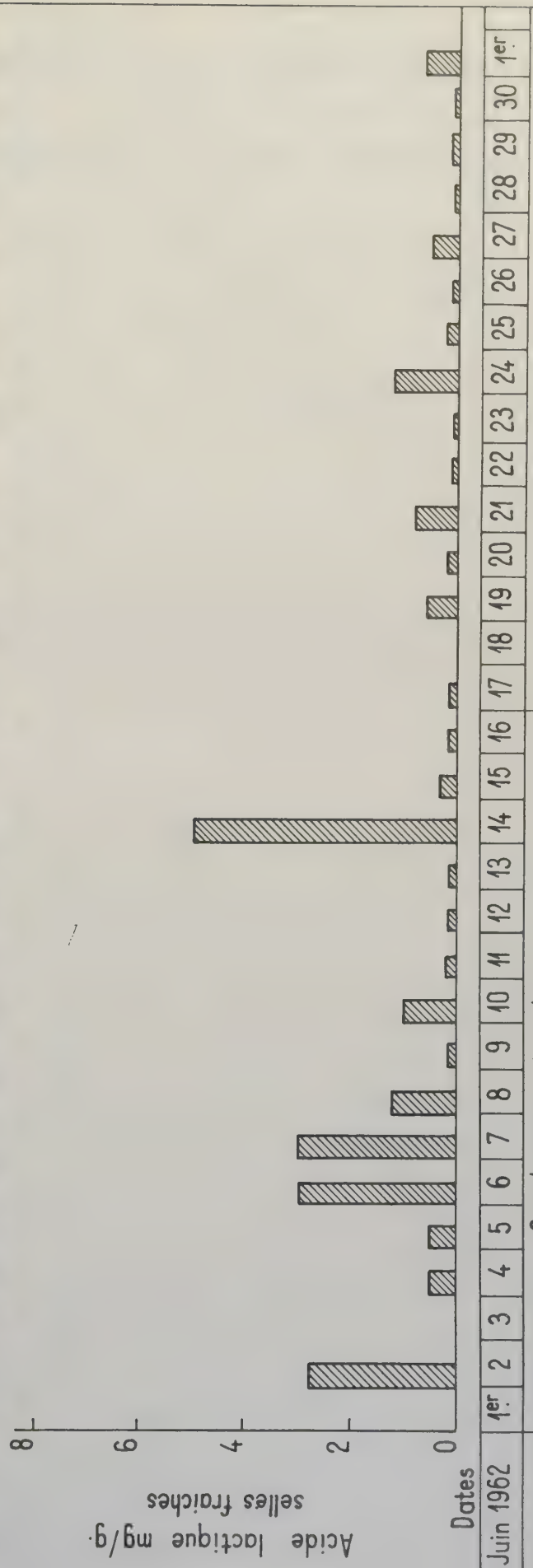
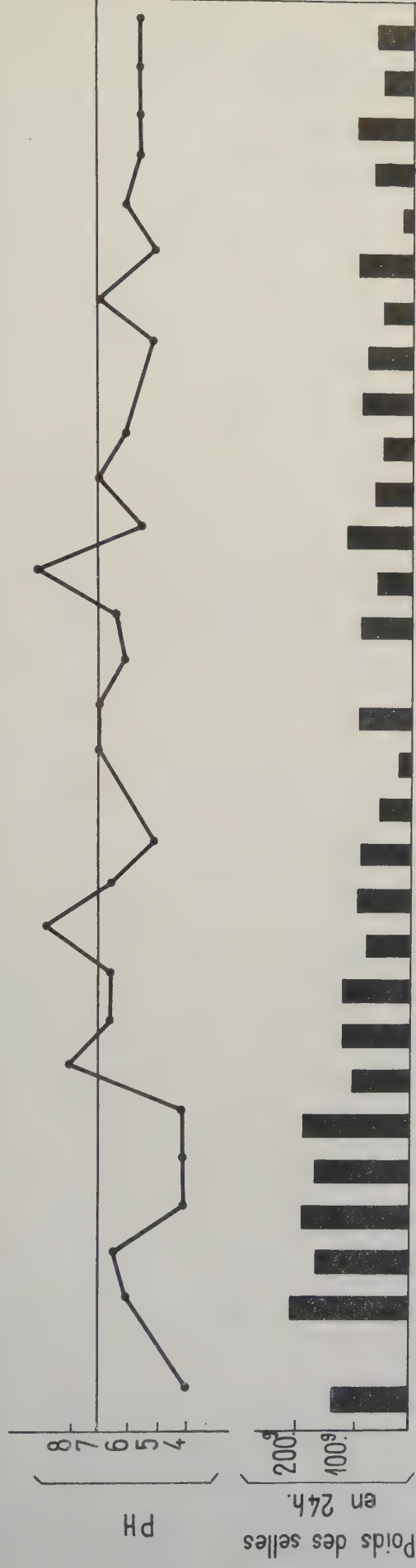
N° 2 - Courbe d'hyperglycémie au saccharose

avec et sans invertase

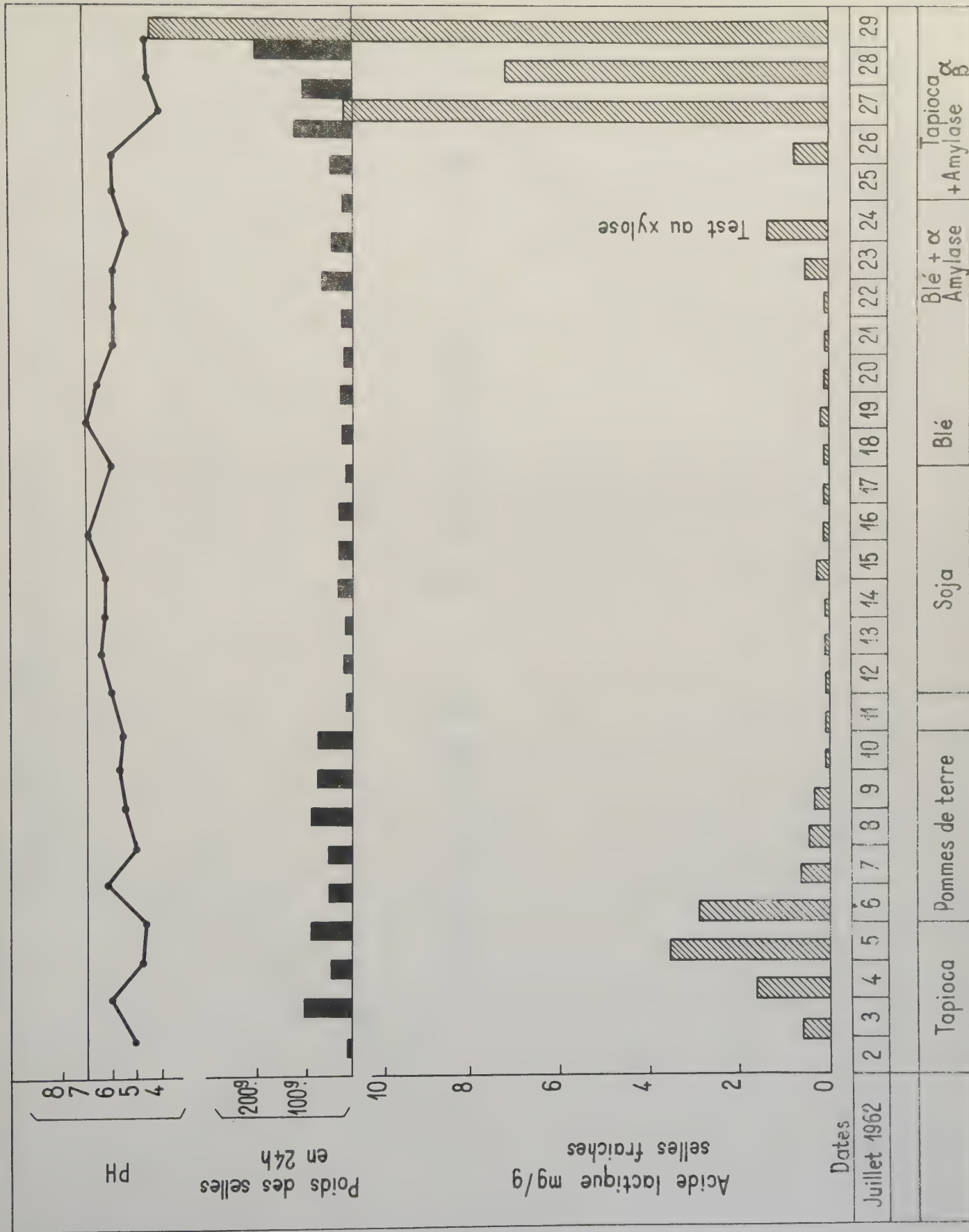
— sans invertase
 ---- avec invertase



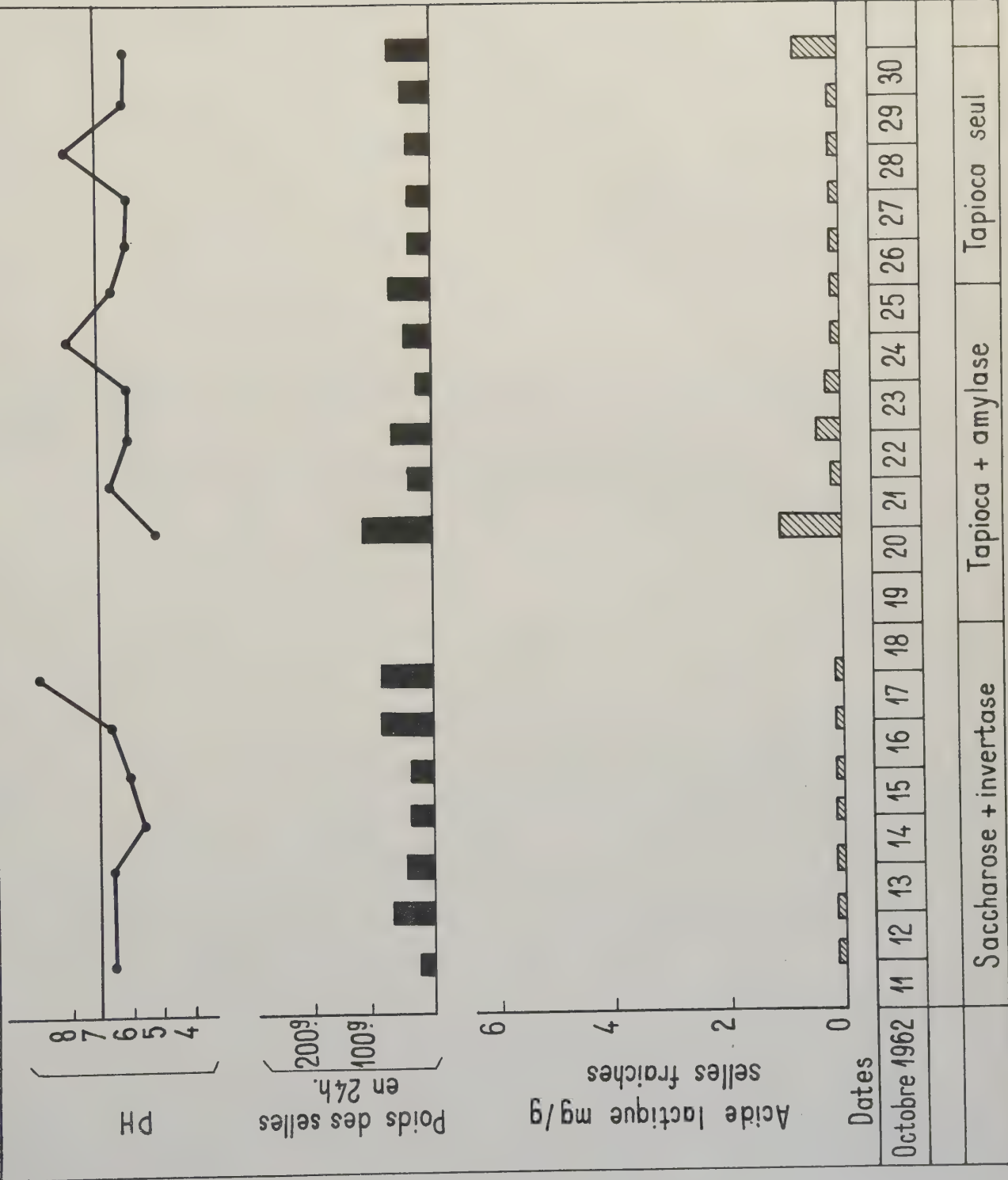
l'active tactique dans l'observation et l.

[illegible]

d'acide lactique dans l'observation 1.



Saccharose + invertase												Tapioca + amylase				Tapioca seul				
Octobre 1962	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30



CONCLUSIONS

Nous rapportons les observations de 5 nouveaux cas d'intolérance au saccharose .

A ce propos, nous voulons insister sur certains points .

Sur le plan clinique, l'évolution chronique de cette diarrhée qui débute avec l'administration du saccharose, ne cède qu'à sa suppression ou à la prescription d'invertase . Cette évolution chronique est entrecoupée de poussées fébriles irrégulières et d'épisodes de déshydratation aigüe imposant des perfusions veineuses itératives .

Sur le plan biologique, cette diarrhée se caractérise par son pH constamment très abaissé, cette acidité étant en rapport avec l'augmentation considérable de l'excrétion des acides organiques, essentiellement l'acide lactique . La richesse de ces selles en saccharose et ses produits d'hydrolyse est un caractère biologique important, mais non absolument constant, la totalité du saccharose pouvant se trouver fermentée en acides organiques sous l'action de la flore intestinale où prédomine le bacillus bifidus .

L'épreuve d'hyperglycémie au saccharose, contrastant par sa courbe absolument plate avec l'épreuve de charge en glucose, glucose et fructose ou saccharose et invertase, est le plus important des tests biologiques . Il ne doit être mis en oeuvre qu'une fois la diarrhée disparue depuis plusieurs semaines .

Plusieurs observations signalent une stéatorrhée importante avec une perturbation de l'épreuve de xylosurie provoquée . Nous pensons qu'il s'agit là d'un reflet des modifications profondes que subit la muqueuse intestinale, pouvant aller jusqu'à une véritable intolérance au gluten qui disparaîtra progressivement après suppression du saccharose .

Quant à la méliturie nous ne saurions lui accorder le moindre intérêt . C'est un témoin de l'accélération du transit dénué de tout caractère spécifique .

Dans trois de nos observations comme dans plusieurs autres recueillies dans la littérature, nous avons rencontré une intolérance aux amidons . Ecartant les hypothèses précédemment émises d'une insuffisance d'action amylasique ou d'intolérance au maltose associée, nous avons discuté l'hypothèse de PRADER d'une absence d'activité isomaltasique . Comme cet auteur nous avons pu mettre en évidence l'intolérance de nos malades pour le Palatinose, disaccharide porteur d'une liaison 1 - 6 α , identique à celle de l'isomaltose, semblant scindé, comme celui-ci, dans la muqueuse intestinale humaine par la même maltase I a (DAHLQUIST) . Mais la responsabilité de l'isomaltose dans l'intolérance aux amidons semble remise en question par l'étude de nos trois malades chez lesquels nous avons constaté une évolution en trois temps après la suppression du saccharose :

- d'abord intolérance à tous les amidons, même à faibles doses,
- puis intolérance au seul tapioca,
- enfin retour à la normale dans un délai de 6 à 9 mois après suppression du saccharose,

sans que l'âge de l'enfant intervienne dans cette chronologie .

Nous pensons donc que l'intolérance aux amidons est un épi-phénomène secondaire aux modifications lentement régressives de la muqueuse intestinale et disparaissant progressivement avec elles, et peut-être à l'inefficience de certains enzymes dans un milieu intestinal profondément modifié .

Nous insistons enfin sur le caractère génétique de la maladie, sans pouvoir encore affirmer la nature exacte de son mode de transmission . Si nos propres observations et la majorité des cas recueillis dans la littérature nous incitent à penser qu'il s'agit d'une hérédité autosomique récessive,

l'existence d'au moins trois familles comportant une atteinte de plusieurs générations (PRADER, JENSEN) ne nous permet pas d'éliminer une hérédité dominante .

Le traitement est particulièrement simple : suppression du saccharose ou adjonction à chaque repas d'une préparation d'invertase actuellement fournie facilement par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux .

Nous évoquons enfin la physionomie d'un certain nombre d'affections voisines : intolérance au lactose, intolérance aux sucres à transit intestinal actif, intolérances alimentaires complexes au décours de certaines diarrhées aiguës microbiennes où interviennent à la fois un trouble de l'hydrolyse des disaccharides et une malabsorption des sucres simples .

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Marcel LELONG

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- AURICCHIO S., DAHLQUIST A., MURSET G., PRADER A. : Isonaltose intolerance causing decreased ability to utilize dietary starch . The Journal of Pédiatrics, 62, 2, février 1963, p. 165-176
- 2.- AURICCHIO S., PRADER A., MURSET G., WITT G. : Saccharose-intoleranz . Durchfall infolge hereditären Mangels an intestinaler Saccharase aktivität . Helvetica Pediatrica Acta, 1961, 5/6, p. 483
- 3.- BACH Ch., THIRIEZ H., SCHAEFER P., CAYROCHE P. : Intolérance au saccharose chez un nourrisson . Archives Franç. Péd., Vol. 19, 1962, 8, p. 1138
- 4.- BERNARD J.G., GORUBEN J.C., LAVERDANT C., MASBERNARD A. : A propos d'une observation de lactosurie chez l'adulte . Presse Médicale, 1960, 57, p. 2236
- 5.- CEVINI G., GIOVANNINI M., CAREDDU P. : Alterazioni della digestione et dell' assorbimento intestinale dei glucidi nei disturbi acuti e cronici della nutrizione del lattante . Minerva Pediatrica, Vol. 14, n° 31-32, 11 aout 1962, p. 831-835
- 6.- CHAPTAL J., JEAN R., Mme DOSSA D., GUILLAUMOT R., RIEU P., MOREL G. : Observation familiale d'intolérance digestive au saccharose . Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 4 mai 1962 .
- 7.- CHAPTAL J., JEAN R., DOSSA D., MEYLAN P. : Diarrhées chroniques ni parasitaires ni infectieuses du nourrisson . Arch. Franç. Péd., 1962, Vol. 19, n° 4, p. 463 - 479
- 8.- CLEMENT M. : Diarrhées chroniques par déficit de l'hydrolyse intestinale du saccharose, Thèse Paris 1962, n° 680

- 9.- CORTESI M., CEVINI G. : L'acido lattico nelle feci di bambini della prima infanzia sani e con diarrea ; Il lattante, 32, n° 10, ott. 1961, p. 547 - 552
- 10.- CORTESI M., CEVINI G. : Ulteriori ricerche sulla eliminazione fecale dell'acido lattico in bambini sani e con diarrea . Il lattante, 33, n° 10, ott. 1962, p. 682 - 687
- 11.- DAHLQVIST A. : Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance . Journ. of Clin. Inv., 41, n° 3, 1962, p. 463
- 12.- DELAITRE, FONTY, VARLET, FOURRIER : Diarrhée chronique chez un nourrisson par intolérance au saccharose . Arch. Franç. Péd., 1961, 18, n° 9, p. 1202
- 13.- DURAND P., MARTINO A.M., LAMEDICA G.M. : Diagnosis of carbohidrate intolerance diarrhoeas by stool chromatography . Lancet, août 1961, p. 374 .
- 14.- ETIENNE M., LAPLANE R., : Les diarrhées chroniques du nourrisson par intolérance aux sucres . Gazette Méd. France, 2 janvier 1963, p. 209 - 221
- 15.- GOROUBEN J.C., BEDU J., LE BALLE J.C., GRUMBACH R., YONGER J., WEILL J. et KAPLAN M. : L'intolérance au saccharose . Etude clinique et biologique de 5 cas . Arch. Franç. Péd., 1963, Vol. 20, n° 3, p. 253 - 284
- 16.- GRENET P., LESTRADET H., DUGAS M., INIGUEZ M., GOURGON R. : Absence de saccharase, cause de diarrhée chronique chez un nourrisson . Arch. Franç. Péd., Vol. 19, 1962, n° 8, p. 1131
- 17.- GRENET P., LESTRADET H., DUGAS M., de MENIBUS C., MARTIN G., de PAILLERETS M. : Occlusion chronique du grêle et intolérance transitoire au gluten Arch. Franç. Péd., 20, 1963, n° 2, p. 246 - 251
- 18.- HAWORTH J.C. : Sugar in the blood and urines of children following the ingestion of disaccharides . Arch. Dis. Child., 1960, 35, 184, p. 552
- 19.- JENSEN P.E. : Intolerance of cane sugar as a sequel of an enzyme deficiency . Acta Paedr., 1963 . Suppl. 140, p. 119
- 20.- JOS J. : La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant . Etude des syndrômes de malabsorption . Thèse Paris 1962 . R. Foulon Ed.
- 21.- LAPLANE R., POLONOVSKI C., ETIENNE M., DEBRAY P., LODS J.C., PISSARO B. : L'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif . Arch. Franç. Péd. Vol. 19, 1962, n° 7, p. 895 - 944
- 22.- LINDQUIST B., MEEUWISSE G.W. : Diarrhée causée par la malabsorption des monosaccharides . Acta Paediatrica, 51, n° 6, nov. 1962, p. 674-685

- 23.- NORDIO S., LAMEDICA G., VIGNOLO : Un caso di diarrea cronica connatale da intolleranza al saccarosio ed alle dextrine . Minerva Paediatrica 1961, 13, p. 1766
- 24.- PENA J. : Algunos aspectos de la fisiopatologia de la digestion intestinal de la disacaridos . A proposito de una observación de intolerancia a la sacarosa . Revista Española de Pediatría, t. 18, nov.-dec. 1962, n° 108, p. 681-696
- 25.- PONZ F. y LARRALDE J. : La absorción de azúcares en función del pH intestinal . Rev. Esp. Fisiol., 6, 255, 1950
- 26.- PRADER A., AURICCHIO S., MURSET G. : Durchfall infolge hereditären Mangels an intestinaler Saccharase aktivität (Saccharose Intoleranz) . Schweiz . Med. Wochr., 91, 465, 1961
- 27.- REY J., FREZAL J., JOS J., BAUCHE P., LAMY M. : Diarrhée par trouble de l'hydrolyse intestinale du saccharose, du maltose et du dextrine-maltose (déficit en maltases I a et I b) . Société Française de Pédiatrie, Paris, 19 juin 1962
- 28.- REZZA E., CORTESI M., CEVINI G. : La realimentazione del bambino con gastroenterite . Il lattante, 33, n° 9, sett. 1962, p. 617 - 627
- 29.- VAISMAN L. : L'intolérance au saccharose chez le nourrisson ; A propos d'une observation . Thèse Paris 1962, n° 1.059
- 30.- VOPEL J. : Contribution à l'étude de l'intolérance au saccharose chez le nourrisson . Thèse Paris 1962, n° 23
- 31.- WEIDENHAGEN R. und LORENZ S. : Palatinose (6 - glucopyranosido-Fructofuranose) ein neues bakterielles Umwandlungsprodukt der Saccharose Zuckerindust., 7, 553, 1957
- 32.- WEIJERS H.A., VAN de KAMER J.H., MOSSEL D.A.A. and DICKE W.K. : Diarrhea caused by deficiency of sugar - splitting enzymes . Lancet, 1960/II, 296
- 33.- WEIJERS H.A., VAN de KAMER J.H., DICKE W.K., IJSSELING J. : Diarrhea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes, I, Acta Paediat. 50, 55, 1961
- 34.- WEIJERS H.A. et VAN de KAMER J.H. : Diarrhea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes, II, Acta Paediat., Juillet 1962, 51, n° 4, p. 371 - 374
- 35.- WEILL J. et GOROUB EN J.C. : Les problèmes actuels de l'intolérance au lait . Revue de Médecine, 1962, p. 105
- 36.- ZITTOUN R. : Tolérance aux sucres et fermentations intestinales . Intérêt du dosage de l'acide lactique fécal. Thèse Paris 1962
- 37.- JENSEN P.E. : Intestinal invertasemangel som årsag til kronisk diaré . Ugeskrift for læger 1962, 124, n° 11, 16 mars 1962, p. 353 - 357



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-96